

**Abhängigkeit der SChE–Aktivität nach
Epontol von der Injektionsgeschwindigkeit**

Verhalten der Enzymaktivität bei
Hyperlipidämie und allergischer Reaktion

Karl Schmidinger

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553809_0022

AUS DER ANÄSTHESIEABTEILUNG
Leiter: Prof. Dr. A. DOENICKE

DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. F. HOLLE

Abhängigkeit der SCHE - Aktivität nach Epontol von der
Injektionsgeschwindigkeit.
(Verhalten der Enzymaktivität bei Hyperlipidämie und
allergischer Reaktion)

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Karl Schmidinger
aus
Rosenheim

München 1973

Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Prof. Dr. A. Doenicke

Korreferent: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.7.1973



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Methodik

2.1. Pharmakon

2.2. Kollektiv

2.3. Versuchsablauf

2.4. Versuchsauswertung

3. Resultat

3.1. Propanididkonzentration im Serum

3.2. SChE - Aktivität

3.3. Ein Fall mit hyperergisch-allergischer Reaktion

3.4. Ein Fall mit hyperlipämischem Serum

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

1. Einleitung:

Infolge der ständig steigenden Zahl von kurz-dauernden Eingriffen diagnostischer oder therapeutischer Art beim Krankengut eines klinischen Ambulatoriums, wie Probeexcisionen, Bronchoskopien, Kurettagen, Inzisionen, Nagelentfernungen, Stellungsverbesserungen von Knochenbrüchen u.a. - um das weite Indikationsfeld nur kurz zu streifen -, und der beschränkten Kapazität der stationären Aufnahme, die für Narkosen herkömmlicher Art bei solchen Eingriffen postnarkotisch unbedingt notwendig ist, ergaben sich die Forderung nach einem Ultrakurznarkotikum und zugleich die Anforderung an ein solches Präparat, die, was Applikation, Wirkung und Verträglichkeit betraf, selbstverständlich von seiten des Klinikers gestellt wurden, was aber die postnarkotische Phase anbelangte, besonders im Hinblick auf die Verkehrstüchtigkeit, auch noch durch den Rechtsmediziner ihre Prägung erfuhren (1,2).

Die Erwartungen, die man an eine solche Kurznarkose knüpfte, glaubte man zunächst in Narkotika der Barbituratreihe erfüllt zu sehen, und bezeichnete Präparate, wie Pentothal, Trapanal und Brevimytal als Ultrakurznarkotika, während man heute mehr und mehr dazu neigt, dieses Prädikat allein auf einen Phenyllessigsäureester mit dem Trivialnamen Propanidid zu übertragen, der etwa seit 1961 in klinischer Erprobung und seit 1965 im Handel ist. Vergleichsstudien zwischen Narkosen mit Barbituraten und Propanidid ergaben nämlich, daß zwar baldiges Erwachen nach Erstinjektion beiden Pharmaka gemeinsam ist, daß aber der narkotische Wirkungsverlust bei den Barbituraten auf einer Rückverteilung

auf besonders gut durchblutete Organe beruht (Muskulatur, Leber, Niere), der tatsächliche Barbituratabbau und die Ausscheidung mit 10-17 %/h sehr langsam ist, und somit eine postnarkotische Müdigkeit besteht und wiederholte im EEG nachgewiesene Schlafphasen erneut auftreten. Psychodiagnostische Tests sprechen von einer langanhaltenden, verminderten Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit nach Barbituratnarkose.

Durch schnellen enzymatischen Abbau des Narkotikums ist nach einem Eingriff mit Propanididnarkose dagegen der Patient 5 - 7 min. nach Injektion bereits vollständig erwacht, nach 10 - 15 min. gehfähig und voll orientiert und bereits nach zwei Stunden verkehrstüchtig, wobei letzte Aussage wohl nur dann vorbehaltlos gilt, wenn der Betreffende sich in Begleitung einer Aufsichtsperson befindet (3,4,7).

Ein Hang over, wie bei den Barbituraten, wurde auch tierexperimentell ausgeschlossen (5).

Da Propanidid über eine gute Lokal- und Allgemeinverträglichkeit verfügt (keine Leberbelastung, keine Komplikationen von seiten der Niere beobachtet) (2,4,6), bot es sich nicht nur für die Kurznarkose, sondern auch als Einleitungsnarkotikum beim Kombinationsnarkoseverfahren an.

Eine Blutdrucksenkung wird nur in den ersten 1 - 1 1/2 Minuten nach Injektion bei gleichzeitigem Pulsanstieg beschrieben und die Wirkung auf das Atmungssystem zeigt nach einer anfänglichen Hyperventilation nur eine 1 - 3 minütige Phase verminderter Ventilation bzw. seltener Apnoe, wobei die Sauerstoffsättigung des Blutes nie unter 96 % absinkt.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen unwillkürliche Muskelbewegungen infolge Verstärkung poly- und mono-synaptischer Spinalreflexe und Singultus, während Brechreiz, Erbrechen, Schweißausbruch, übermäßige Salivation, Akkommodations- und Sehstörungen seltenere Erscheinungen darstellen (3).

Vereinzelt werden auch Thrombophlebitiden (1,4) und allergische Reaktionen beschrieben (1,2,8,9), wobei diese wegen der unmittelbaren Gefahr letalen Ausgangs in letzter Zeit verstärkte Aufmerksamkeit erregten und Anlaß zu Untersuchungen gaben, die sich um die Beziehungen Epontol/Histaminliberation und Injektionsgeschwindigkeit/allergische Komplikation bewegten.

Die vorliegende Arbeit versucht im Anschluß an letztere Themen die Aktivität des das Narkotikum Propanidid abbauenden Enzyms nach schneller und langsamer Injektion von Epontol im Verhältnis zum vorhandenen Propanididspiegel aufzuzeigen, und lehnt sich damit unmittelbar an eine von Doenicke und Mitarbeiter im Jahre 1968 unternommene Untersuchung an. Als Zufallsbefunde können dabei zwei Fälle von hyperergisch-allergischer Reaktion und Hyperlipidämie in die Fragenkomplexe Propanidid/Histaminfreisetzung einerseits, und Propanidid/Proteinbindung andererseits eingereiht werden.

2. Methodik:

1. Pharmakon:

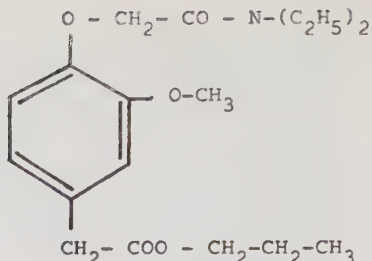


Abb. 1 Propanidid = 3-Methoxy-4-(N,N-diaethyl-carbamoyl-methoxy)phenylelessigsäure-propylester

a) Epontol^R (Bayer, Leverkusen)

Handelspräparat: 10 ml Ampullen: in 100 ml 16 g ORPE

5 g Propanidid

0,7 g NaCl

Wirkstoff: Propanidid (Strukturformel Abb. 1): schlecht wasserlöslich, benötigt einen

Lösungsvermittler: früher: Cremophor EL (BASF) = Umsetzungsprodukt von Rizinusöl und Äthylenoxyd (polyoxyäthyliertes Rizinusöl);

Hydrophiler Anteil (16 %): Glycerinpolyglykolaether, Polyglykole;

Hydrophober Anteil (84 %): Ester aus Rizinolsäure und Glycerinpolyglykolaether (Hauptbestandteil);

Ester aus Rizinolsäure und Polyglykole;

Diester (nochmals rizinolsäureverestert); dabei sekundäre Hydroxylgruppen in geringem Umfang oxyäthyliert.

heute: Tensid ORPE: hydrophober Anteil des Cremophor EL = Oleum ricini polyoxyäthylati Elb.

b) Atropinsulfat

2. Kollektiv:

Für die Kurznarkose stellten sich 22 Studenten im Alter von 19 bis 32 Jahren freiwillig zur Verfügung. Die Probanden waren während der Narkose nüchtern und nahmen auch bis zur letzten Blutentnahme zwei Stunden nach Versuchsbeginn keine Mahlzeit zu sich. Ihr Durchschnittsgewicht lag um 77 kg und reichte von 62 kg bis 100 kg. Eine kursorische anamnestische und klinische Untersuchung schloß das Vorliegen schwerer gesundheitlicher Schäden und vorhersehbarer Risikofaktoren für das nachfolgende Experiment aus.

Das Probandenkollektiv teilte sich, je nach Injektionsgeschwindigkeit des applizierten Narkotikums, in drei Gruppen, wobei die beiden Gruppen, denen Epontol in 10 und 60 sec injiziert wurden, jeweils 6 Studenten umfaßten und mit Ausnahme zweier Personen identisch waren, während die Gruppe mit 100 sec Injektionszeit sich aus anderen Probanden zusammensetzte und aus 8 Personen bestand.

3. Versuchsablauf:

Sieben Uhr morgens war als Zeitpunkt für den Versuchsbeginn festgesetzt worden. Nach der oben erwähnten klinisch-anamnestischen Untersuchung wurden dem Probanden an beiden Armen jeweils eine Verweilkanüle (Gordh: Durchmesser 1 mm) in die vena mediana cubiti gelegt, links für die Applikation der Pharmaka, rechts zur Blutentnahme.

Als Prämedikation wurden nur 1 ml Atropinsulfat = 0,5 mg verabreicht. Nach 15-minütigem Intervall erfolgte dann nach vorgeschriebener Injektionszeit unter Stoppuhrkontrolle die manuelle Einspritzung von 5 mg/kg KG Epontol in die linke vena mediana cubiti. Blutentnahmen in Abständen von 1, 3, 6, 10, 15, 20, 30, 50 bzw. 60 und 120 min. nach Injektion für die Bestimmung des Propanididspiegels und der SchE - Aktivität schlossen sich an, wobei die zeitlichen Proben meist durch Abtropfen aus der Verweilkanüle gewonnen wurden, in seltenen Fällen auch durch langsame Aspiration mit einer Rekordspritze. Um die Enzymwirkung zu stoppen, wurden die Blutproben sofort in ein Eiswasserbad gebracht; die Propanidid-röhrchen waren vorher zusätzlich noch mit dem Esteraseinhibitor KF (Serumkonzentration 0,01 Mol/l) beschickt worden. Bei jeder Einzelprobe verlor ein Proband etwa 25-30 ml Blut, insgesamt durch den Versuch ein Viertel Liter. Um die Verweilkanüle durchgängig zu halten, wurde sie jeweils nach einer Entnahme mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült (Der Anfangsblutstrom zum nachfolgenden Entnahmezeitpunkt wurde verworfen).

Der Blutdruck wurde vor Versuchsbeginn und wiederholt nach Atropin und Epontolgabe bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert nach Riva Rocci kontrolliert, ebenso die Pulsfrequenz.

Als weitere Untersuchungsmaßnahmen wurden zur gleichen Zeit EEG - und EKG-Kontrollen, Blutbildbestimmungen und Blutgasanalysen durchgeführt.

4. Versuchsauswertung:

Die Blutanalysen wurden unmittelbar anschließend an den Versuch bei etwa 2000-3000 U/min zentrifugiert und die Seren gleich weiterverarbeitet:

a) Bestimmung des Propanididspiegels im Serum nach der Methode von Kurz:

Reagenzien:

aa) Zur SChE-Hemmung: N/1 Kaliumfluorid:

1,4 g. KF/25 ml H_2O (Serumkonzentration 0,01 Mol/l)

bb) n-Heptan (Merck) (gereinigt mit Aluminiumoxyd:

100 g Aluminiumoxyd auf 400 ml Heptan)

cc) NaCl kristallisiert; pro analysi (Merck);

Ansatz: 4 ml Serum (+KF)

+ 3,75 g NaCl

+ 12 ml n-Heptan

Schütteln des Gemisches über 30 min (Schüttelapparat).

Abzentrifugieren nach Überführen in Zentrifugengläser

20-30 min bei 2000-3000 U/min.

Heptanphase abpipettieren und gegen aqua bidest. bei

281 nm im Beckmann Du mit 1 mm Quarzküvetten bei 10 mm

Lichtweg messen.

b) Bestimmung der SChE-Aktivität nach der Methode von Kalow und Lindsay (1955) und der Dibucainzahl (DN) nach Kalow und Genest (1957):

aa) Bestimmung der SChE-Aktivität:

Lösungsmittel: 0,0667 M Phosphatpuffer, pH 7,4 (26°)

(47,213 g $Na_2HPO_4 \cdot H_2O$ + 9,078 g KH_2PO_4 in 5 l dest.Wasser)

Lösungen: I. Substrat: 2×10^{-4} M Benzoylcholinchlorid

(= 2,437 mg Benzoylcholinchlorid in 100 ml Lösungsmittel)

II. Enzym: Serum (1:100) verdünnt;

Testansatz: 1,0 ml Lösungsmittel +

1,0 ml Lösung I +

2,0 ml Lösung II

T = 26° C

Testdauer: 3 Minuten

Der Test wird in Quarzküvetten (10 mm Lichtweg) bei 240 nm im Beckmann- Du- Photometer bei 26° C durchgeführt. (Able-
sung gegen das Normalserum verdünnt 1:200 im Lösungsmittel).

Da die esteratische Spaltung von Benzoylcholinchlorid in Benzoessäure und Cholin eine exotherme Reaktion ist und zu einer Temperaturerhöhung führen würde, wurde zur Vermeidung von Temperaturschwankungen ein temperierbarer Küvettenhalter verwendet.

Bei einer Enzym-Substrat-Beziehung 1. Grades und Substratsättigung ist der Abfall an Substrat am Anfang einer Abklingkurve annähernd linear; daher wird die Geschwindigkeit des Substratabbaus (Hydrolyse des Esters) in den ersten drei Minuten als Maß für die Enzymaktivität genommen und in Einheiten ausgedrückt:

$$1 \text{ Einheit} = 1000 \frac{\Delta E}{3 \text{ min}} (\text{bei } 26^\circ \text{ C}).$$

bb) Bestimmung der Dibucainzahl (DN):

Um genetische Enzymvarianten auszuschließen, die in Europa in einer Verteilung von 95 % Normaltyp, 3 % Intermediärtyp

und 0,01 - 0,03 % seltener atypische Variante vorkommen, wurde der Dibucaintest nach Kalow und Genest vorgenommen, der die häufigste Variante, die dibucainresistente Enzymvariante, erfaßt (nach Goedde und Mitarbeiter: homozygot dibucainresistente Enzymvariante ca. 0,05 %, heterozygote ca. 3,6 %); denn die normale SChE wird durch das Lokalanaesthetikum Dibucain gehemmt.

Von den drei Phänotypen haben der Normaltyp die DN 80, der Intermediärtyp die DN 60 und die atypische Variante die DN 16 (10,11,12).

Die DN erhält man, indem man zunächst die Aktivität der SChE des Kontrollserums, dann die des dibucaingehemmten Kontrollserums ermittelt: Die Gesamtaktivität = 100 % gesetzt, ergibt sich dann die Dibucainzahl, wie folgt:

$$DN = 100 \cdot \left(1 - \frac{\Delta E \text{ mit Dibucain}}{\Delta E \text{ ohne Dibucain}}\right)$$

Durchführung:

Lösungsmittel: 0,0667 M Phosphatpuffer (pH 7,4 und 26° C)

Lösungen: I. Substrat: Benzoylcholinchlorid $2 \times 10^{-4} M$

II. Inhibitor: Dibucain-Hydrochlorid $4 \times 10^{-5} M$

III. Enzym: Serum 1:100 verdünnt

Testansatz für die Reaktion ohne Inhibitor:

1,0 ml Lösungsmittel +

1,0 ml Lösung I +

2,0 ml Lösung III

Testansatz für die Reaktion mit Inhibitor:

1,0 ml Lösung I +

1,0 ml Lösung II +

2,0 ml Lösung III

Die Messung erfolgt wieder bei Temperaturkonstanz von 26° C im Beckmann - Du - Photometer bei 240 nm über die ersten drei Minuten, wie oben ausgeführt.

Die statistische Auswertung wurde nach dem Student-t-Test vorgenommen.

Der Wert für t ergibt sich aus der Formel $\hat{t} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\frac{s_1^2 + s_2^2}{n_1}}$

und wurde mit Hilfe eines Tischrechengерäts (Olivetti) berechnet.

Jeweils wurden $\nu = 2 n_1 - 2$ Freiheitsgrade zugrundegelegt und die Nullhypothese auf dem 5 %- bzw. 2,5 %-, 2,0 %, 1,0 %-, 0,5 %- und 0,1 %- Niveau abgelehnt.

3. Resultat:

1. Propanididkonzentration im Serum:

Nach anfänglich raschem Abbau des Narkotikums etwa in den ersten 10 Minuten, tritt eine merkliche Verzögerung der Hydrolyse ein, wobei bei den Kurven mit 60 und 100 sec Injektionszeit von Epontol nach 120 min noch ein Serumspegel an Propanidid von 2,4 bzw. 4,2 μ /ml vorliegt; bei letzterer ist sogar noch beim 120-Minutenwert ein Anstieg gegenüber dem 60-Minutenwert zu verzeichnen, der mit $p < 0,30$ aber nicht mehr deutlich signifikant ist.

Bei der raschen Injektionsgeschwindigkeit von 10 sec hingegen, ist nach einer Stunde das Narkotikum völlig abgebaut und aus dem Serum verschwunden (Abb. 2,3,4). Ein starker Verzögerungsknick zwischen der 10. und 20. Minute bzw. der 6. und 15. Minute (100 sec-Inj.) ist allen drei Kurven gemeinsam. Auch zeigen diese Kurvenstellen keinen signifikanten Abfall der Serumkonzentration für benachbarte Stichprobenzeiten (10/15.-, 15/20.-, bzw. 6/10.-, 10/15.- Minute) und nur in einem Falle (100 sec) eine Signifikanz für den Vergleich zeitlich übersprungener Serumwerte (6/15.-Minute: $p < 0,02$) (Tabellen: 1,2,3).

2. SChE-Aktivität:

Die Enzymaktivität der Pseudocholinesterase im Serum wurde in Prozenten angegeben, wobei der Leerwert gleich 100 % gesetzt wurde. Abb. 6 und 7 zeigen die bei 60 und 100 sec Injektionszeit sich ähnlich verhaltende starke

Hemmung der SChE in der ersten Minute, die mit $p \ll 0,001$ stark signifikant ist. Der formale Aktivitätsgipfel in der 6. bzw. 10. Minute ist jedoch weder gegenüber dem aktuellen Aktivitätsminimum in der 1. Minute noch gegenüber dem formalen in der 50. bzw. 30. Minute signifikant; jedoch weist letzteres und das fiktive Maximum bei 100 sec Injektionsgeschwindigkeit gegenüber dem Ausgangswert wiederum Signifikanz auf (nicht jedoch der formale Gipfel der 60-sec-Kurve in der 6. Minute), sodaß man trotz des formalen Anstiegs der Aktivitäten nach der Hemmung in der 1. Minute doch wohl von einer Hemmung des Enzyms auch über diesen undulierenden Kurvenlauf sprechen darf. Erst bei der Endmessung bei 120 min ist der Ausgangswert wieder erreicht, bei der 60-sec-Injektionsgeschwindigkeit sogar signifikant überschritten (Abb. 6, 7 und Tab. 5, 6).

Dieselbe Deskription trifft auch für die 10-sec-Kurve zu. Nur kommt es hier in der 20. Minute noch einmal zu einer überraschend starken Inhibition der SChE, die auch gegenüber dem zeitlich vorhergehenden Aktivitätswert, dem Anfangswert und der Endmessung signifikant ist ($p < 0,05$; $0,001$; $0,025$) (Abb. 5 und Tab. 4).

Bei der Erstellung der Mittelwertskurven für die 10-sec-Injektionsgeschwindigkeit fielen zwei Probanden auf, deren Kurvenverläufe ganz außerhalb der durch die anderen Versuchspersonen erschlossenen Normwerte lagen. Beide Personen wurden als pathologische Fälle aus dem allgemeinen Untersuchungsgut - auch bei der 60 sec Injektionszeit - ausgesondert und für sich alleine abgehandelt.

3. Ein Fall mit hyperergisch/allergischer Reaktion:

Bei dem einen Fall St.H. handelte es sich um eine Person, die in der ersten Minute nach Epontolapplikation in 10 sec eine starke Rötung im Gesicht, der Hals- und der oberen Brustpartie zeigte; dazu kam Hyperexcitation bis zu einem kurzdauernden Streckkrampf und starker Blutdruckabfall. Der Puls war nicht mehr tastbar. Das Geschehen hielt knapp 3 min an und normalisierte sich rasch ohne medikamentöse Intervention. Bei der 60-sec-Injektion drei Wochen später gab es bei diesem Probanden außer einer mäßigen Rötung des Gesichts, die auch bei anderen Versuchspersonen mitunter auftrat, keinen klinischen Zwischenfall. Postnarkotisch zeigte St.H. zu beiden Injektionszeiten keine Beeinträchtigung seines Wohlbefindens. Früher erhaltene Epontolnarkosen konnten anamnestisch weder gesichert noch ausgeschlossen werden (8, 9; 10, 11).

4. Ein Fall mit hyperlipämischem Serum:

Klinisch zeigte der Proband Pl.K. keine Besonderheit gegenüber dem übrigen Untersuchungsgut. Bei der Verarbeitung seines Serums fiel jedoch dessen milchige Trübung auf, was Anlaß gab zu einer Kontrolle der Blutfettwerte von Pl.K. Die Laborergebnisse waren wie folgt:

1. Kontrolle: Cholesterin 244 mg % (Normalwerte, je nach
Triglyceride 468 mg% Alter:
Cholesterin 140-260-330
Triglyceride 40-140-320 mg %)
2. Kontrolle Cholesterin 280 mg %
eine Woche später: Triglyceride 435 mg %

Eine Lipoproteinelektrophorese ergab folgenden Befund:

Keine Chylomikronen, verstärkte β -Bande, deutlich verstärkte prä- β -Bande. Typ IV.

(Abb. 8, 9; 12, 13)

4. Diskussion:

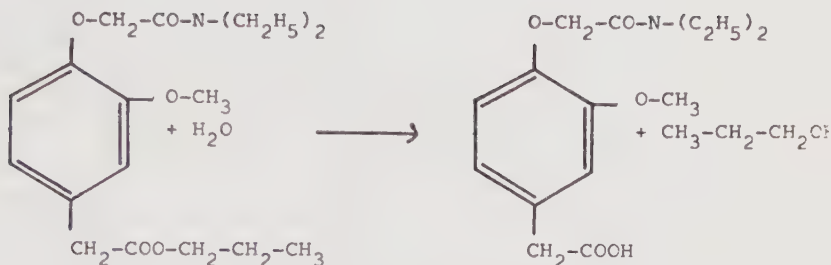


Abb. 14 Hydrolytische Spaltung von Propanidid

Wie eingangs erwähnt, verdankt das Narkotikum Epontol seine kurze Wirkungsdauer der schnellen Hydrolyse seines Wirkstoffs Propanidid durch ein Enzym oder besser eine Enzymgruppe, über deren genaue Klassifizierung man auch heute noch unterschiedlicher Meinung ist. Dies kommt auch in den vielen unterschiedlichen Benennungen dieses Enzyms zum Ausdruck.

Der heute wohl gebräuchlichste Sammelname Pseudocholinesterase faßt alle Cholinesterase spaltenden Enzyme zusammen, die nicht in leitenden Strukturen und Membranen vorkommen, währenddessen die dort lokalisierten Enzyme wegen ihrer großen Affinität zu Acetylcholin Acetylcholinesterasen genannt werden (12).

Die von uns in dieser Arbeit gebrauchte Benennung SchE berücksichtigt nicht den von Pilz 1967 geäußerten Zweifel der Identität von Serum- und Leberenzymen dieser Art, ohne auf die gegensätzliche Ansicht anderer Autoren näher eingehen zu wollen (14, 15, 32, 36, 37).

Die Analyse der chemischen und physikalischen Eigenschaften nach Anreicherung durch Haupt und Mitarbeiter 1966 lieferte folgende Angaben über das Enzym:

saures Glycoproteid:

Kohlenhydrat-Gehalt: Hexosen 9,3 %

Acetylhexosamin 8,4 %

Acetylneuraminsäure 6,0 %

Fucose 0,2 %

Molekulargewicht: 350 000

isoelektrischer Punkt: pH 2,9 - 3,0

(16)

Bei Hochspannungselektrophorese wandert das Enzym im α_2 - und β -Globulinbereich (17).

Als Bildungsstätten für Cholinesterasen werden Leber und Lunge diskutiert. Die Problematik atypischer Varianten wurde bereits weiter oben gestreift.

In der Anaesthesie gewinnt das Enzym immer mehr an Interesse, seit man feststellte, daß es eine Reihe von Wirkstoffen gibt, - Lokalanaesthetika, Narkotika und Muskelrelaxantien -, die eine Affinität zu diesem Enzym aufweisen (Succinylmonocholin, Succinyldicholin, Dexamethonium, Tetracain, Procain, Lidocain, Propanidid). Während beim Barbiturat Thiopental der primäre Wirkungsverlust wohl auf Verteilungsphänomene beruht und die enzymatische Inaktivierung in Lebermikrosomen (Abbauschritte: 1. Desulfierung: Thiopental $\longrightarrow$ Pentobarbital; 2. Oxydation der Seitenketten von Pentobarbital) sehr langsam erfolgt (nach 500 mg Thiopental noch 2 - 4 μ /ml nach 24 Stunden nachgewiesen) (7), beginnt

die Hydrolyse des Wirkstoffs Propanidid schon in den ersten Minuten nach Injektion von Epontol (Abb.2, 3, 4), wie Doenicke und Mitarbeiter schon 1968 an in vivo-Versuchen nachweisen konnten, und zwar durch die SchE, was gleichzeitige in vitro-Versuche bestätigten (I_{50} von normaler SchE und konzentrierter Cholinesterase = 5×10^{-4} Mol/l) (17).

Wie in Abb. 15 - 17 erkennbar, korreliert ein starker Abfall des Propanididspiegels in den ersten 3 - 6 Minuten mit einer starken Hemmung der SchE-Aktivität in der ersten Minute. Diese starke Anfangsinhibition dürfte allein eine Substrathemmung durch Propanidid darstellen, die allen drei Versuchsgruppen gemeinsam ist. Ihr annähernd linearer Verlauf erinnert ganz an den Abschnitt einer Enzym-Substratbeziehung 1. Grades, der nach Michaelis-Menten auf eine Substratsättigung des Enzyms zurückzuführen ist, und dürfte auch in unserem Fall durch Propanididkonzentrationen zustandekommen, die den Sättigungsgrad der SchE erreichen.

Unterschiedlich nach Injektionsgeschwindigkeit ist lediglich der in der ersten Minute ermittelte Ausgangswert der Serumkonzentration an Propanidid und die Steilheit des Konzentrationsabfalls: Bei langsamer = 60 und 100 sec-Injektion, höhere Ausgangswerte von 16,0 bzw. 17,3 μ /ml in der ersten Minute und nach zwei Stunden noch Serumkonzentrationen von 2,4 bzw. 4,2 μ /ml; bei rascher = 10 sec-Injektion niedrigerer Ausgangswert von 12,3 μ /ml in der ersten Minute und Absinken der Serumkonzentration auf null nach einer Stunde.

Dieses Ergebnis ist mit den Befunden von Kurz erklärbar, die dieser an der isoliert durchströmten hinteren Extremität von Kaninchen machen konnte:

Bei schneller Injektion ist die Konzentration an Propanidid im Blut um das 2,5 fache höher als nach langsamer Injektion.

Ferner ist bei niedriger Substratkonzentration der Grad der Bindung des Substrats an Plasmaproteine hoch, während er bei Schußinjektion niedrig ist (7, 18).

Für unseren Fall läßt sich somit folgern:

Nach der raschen 10 sec-Injektion ist der Grad der Proteinbindung von Propanidid infolge einer kurzen hohen Konzentrationswelle geringer als bei der langsamen 60 und 100 sec-Injektion. Der größere freie Anteil wird schneller hydrolysiert und bewirkt eine stärkere Enzyminhibition. Die bei langsamer Applikation gemessenen höheren Serumkonzentrationen beruhen also auf dem proteingebundenen nicht der Hydrolyse zugänglichen Propanididanteil, der durch die jetzt flachere Konzentrationswelle verursacht und bei der Bestimmungsmethode nach Kurz mit erfaßt wird. Da das freie Propanidid auch die Leber passieren kann, die ihrerseits noch nach Pütter eine 15-fach größere Abbaurate für Propanidid besitzt als die SchE (35), und der proteingebundene Anteil dagegen ohne Leberpassage im Serum verbleibt, kommt es wahrscheinlich bei der 10 sec-Injektion zu einer längerdauernden Substratsättigung (Dauer des linearen Anfangsteils der Propanididkurve bei 10 sec Injektionszeit: 6 min, bei 60 und 100 sec: 3 min)

und zum Abfall der Propanididkonzentration auf null, bei den langsameren Injektionsgeschwindigkeiten zu dem oben bereits erwähnten Restspiegel von 2,4 bzw. 4,2 μ /ml (Abb. 18).

Mit der Abnahme der Serumkonzentration an Propanidid läuft auch wieder der Anstieg der SChE-Aktivität parallel, die nach zwei Stunden sogar Werte über 100 % des Leerwerts erreicht, obwohl bei 60 und 100 sec-Injektionsgeschwindigkeit der Propanididspiegel noch nicht auf null abgesunken ist. Diese Erscheinung könnte auf eine Enzyminduktion in der Leber zurückzuführen sein, wie sie Remmer und Mitarbeiter schon für andere Narkotika, wie Evipan, Penthotal u.a. postuliert haben (19, 20) (Abb. 19). Die bei Schußinjektion (= 10 sec-Injektionszeit) auftretende zweite starke Enzyminhibition bei 20 min (Abb. 5) kann bei der gleichzeitigen abgesunkenen Propanididkonzentration von 1,3 μ /ml (Abb. 15) nicht mehr als Substrathemmung angesehen werden, sondern läßt die Interaktion eines anderen Stoffes mit Affinität zur SChE vermuten, der bei Schußinjektion freigesetzt wird. Vielfach bei klinischem Gebrauch von Epontol aufgetretene allergische Erscheinungen lassen den Schluß zu, daß es sich hierbei um Histamin handelt. Schon 1942 und 1949 berichteten Werle und Mitarbeiter bei einem Substrat/Histamin-Verhältnis von 1 von einer Hemmung der SChE durch Histamin am isolierten Mäusedünndarm (21, 22). Lorenz und Mitarbeiter untersuchten die Bestandteile

des Epontol, Propanidid und Cremophor EL, auf ihre Fähigkeit, Histamin freisetzen zu können, anhand der Bestimmung des mittleren Blutdruckabfalls, des Bluthistaminspiegels und der Analyse des Magensafts (pH-Werte, Säuremengen) nach Applikation von Epontol, Propanidid (gelöst in ORPE und Cremophor EL) und Cremophor EL bzw. ORPE und kamen zum Ergebnis, daß Propanidid jene Erscheinungen auslöste, die auf eine starke Histaminliberation zurückzuführen sind (Blutdrucksenkung bei einigen Probanden um 30 mmHg; bei sogenannten Zwischenfällen auf nicht meßbare Werte. Erhöhung des Histaminspiegels im Vollblut um durchschnittlich 30 % nach 10 - 20 min. Hochsignifikante Erniedrigung des Magensaft-pH nach 10 - 20 min !)

(23, 24, 25).

In Arbeiten an der Bauchaorta von Katzen, durchgeführt in flacher Chloralnarkose, prüften Felix und Mattes die als Histamineffekt beschriebene Blutdrucksenkung experimentell nach. Nach Meinung dieser Autoren hat der Blutdruckabfall nach Histaminapplikation i.v. seine Ursache in der Verminderung des peripheren Widerstands infolge Vasodilatation, ausgelöst durch Erregung von Strukturen der Bauchaorta, und in der Verminderung des venösen Angebots an das Herz infolge Vasokonstriktion der Lungengefäße, die sowohl als lokale Histaminwirkung als auch als Folge von Impulsen hergeleitet von der aorta descendens gedeutet wird (26, 27, 28).

Für die Annahme, eine Histamininteraktion sei für die Hemmung beim 20 min-Wert der 10 sec-Injektionskurve verantwortlich, spricht auch eine Eigenbeobachtung mit hyperergisch-allergischer Reaktion des St.H. Als Hinweis für eine gesteigerte Histaminliberation können bei diesem Fall gelten:

- a) ausgeprägte Erythembildung
- b) Blutdrucksenkung
- c) eine auffällende Hemmung der SchE um denselben Zeitpunkt, wie beim Kollektiv mit Schußinjektion, bei gleichzeitig erhöhtem Propanididspiegel und gleichzeitigem Anstieg der Propanididkonzentration um die 6. Minute, wenn die SchE-Aktivität abnimmt (competetive Verdrängung von Propanidid durch Histamin aus einer bereits bestehenden Enzym-Substrat-Bindung ?)

Die Punkte a) und b) als klinische Erscheinungen treffen allerdings nur auf die 10 sec-Injektion zu, währenddessen ein unterschiedliches Verhalten bezüglich der Enzymaktivität und Propanididkonzentration auch bei der Injektionsgeschwindigkeit von 60 sec beobachtet wird (Abb. 8, 9, 10, 11).

Während bei dem Probanden St.H. die im Vergleich zur Mittelwertskurve erhöhten Propanididkonzentrationen auf die Blockade des abbauenden Enzyms durch ein anderes Substrat zurückgeführt werden konnten, verhinderte ein gesteigertes Proteinbindungsvermögen der Versuchsperson Pl.K. die rasche Inaktivierung des Narkotikums.

In einer Modellösung von 4 g/100 ml Albumin und 3 g/100 ml -Globulin sind etwa 39 % des vorhandenen Propanidids an das Eiweiß gebunden (29). Eine größere Eiweißbindung läßt sich nach Scholtan und Lie durch Erhöhung des Proteingehalts in der Lösung erzielen und ist weitgehend unabhängig von der Propanididkonzentration.

Angewendet auf unseren Fall heißt das: Durch die verstärkte β - und prä- β -Anteile im Serum des Probanden Pl.K. ergab sich von vornherein eine hohe Bindungsrate des Propanidid an die Serumproteine - auch bei Schußinjektion-, die bei den langsameren Injektionsgeschwindigkeiten gemäß den Befunden von Kurz noch eine deutliche Steigerung erfuhr:

Propanididkonzentration in der ersten Minute:

bei 10 sec-Injektionsgeschw. 23,6 μ /ml

bei 60 sec-Injektionsgeschw. 46,5 μ /ml

(Abb. 8, 9)

Der freie Propanididanteil reichte aber trotzdem noch aus, um eine Hemmung der SchE in einem Ausmaß zu bewirken, wie wir sie bei den Kollektiven mit 10 und 60 sec-Injektionszeit beobachtet haben. Auch scheint das steady-state zwischen freiem und proteingebundenem Propanidid bei den pathologischen Eiweißkörpern mehr auf die Seite des freien Anteils verlagert zu sein, da bei der 10 sec-Injektion bei einem Anfangswert von 23,6 μ /ml nach einer Stunde kein Propanidid mehr im Serum nachgewiesen werden konnte, ein Phänomen, das bei der 60 sec-Injektion bei

einem Anfangswert, der mit 46,5 μ /ml fast um 300 % höher liegt als beim Normalkollektiv, natürlich nicht mehr auftrat (Zum Vergleich: bei der 100 sec-Injektion mit einem Wert von 17,3 μ /ml in der ersten Minute sind nach zwei Stunden noch 4,2 μ /ml Propanidid im Serum vorhanden).

5. Zusammenfassung:

Durch die Applikation von Epontol in verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten von 10, 60 und 100 sec konnte gezeigt werden, daß bei rascher Injektion zwar der eiweißfreie Anteil für den Durchtritt durch die Blut-Hirnschranke größer ist als bei langsamer Injektion, das Risiko einer allergischen Reaktion durch Histaminliberation jedoch ansteigt. Verdeutlicht wurde diese Auffassung durch zwei Sonderfälle mit hyperergischer Reaktion nach Epontolapplikation und mit hyperlipämischem Serum, wo in einem Fall die Schußinjektion zu klinischen Komplikationen führte, im anderen Fall der Abbau von Propanidid erheblich verzögert war.

Beide Erscheinungen fanden Korrelationen in den SchE-Aktivitäten und im Propanididspiegel.

LITERATURVERZEICHNIS

1. HARRFELDT, H.

Zur Klinik intravenöser Kurznarkosen unter besonderer Berücksichtigung von Propanidid.

Zbl. Chir. 90, 945 (1965)

2. SPIESS, W. und DOENICKE, A.

Moderne Kombinationsnarkose.

Diskussion eines in 11751 Narkosen erprobten Verfahrens.

Zschr. Prakt. Anaesth. u. Wiederbelebung

3. ZINDLER, M. und ILLES, I.A.

Intravenöse Kurznarkose für ambulante Patienten.

Barbiturate (Methohexital) und Propanidid.

Dtsch. med. Wschr. 90, 1506 (1965)

4. DOENICKE, A., SPIESS, W., SCHELLENBERGER, A.

Narkosen mit einer barbituratfreien Einleitung.

Bericht über 2750 Anaesthesien unter besonderer

Berücksichtigung der Ambulanznarkose.

Mü. Med. Wschr. 108 (1966)

5. KURZ, H.

Einfluß der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Kurznarkotika auf den "Hang over".

Naunyn-Schmiedeberg Arch. f. exp. Ph. 255 (1966)

6. TREMEL, H.

Über ein neues injizierbares Kurznarkotikum

HNO 14, 319 (1966)

7. DOENICKE, A.

Wissenswertes über die Pharmakologie heute
gebräuchlicher Narkotika.

Anaesth.prax. 5 (1970)

8. BANDMANN, H.-J. und DOENICKE, A.

Allergisches Kontaktekzem durch Propanidid bei
einem Anaesthesisten.

Berufsdermatosen 19, 160-165 (1971)

9. MANZ, R. und FRANK, G.

Zur Frage allergischer Reaktionen nach Epontol.

Der Anaesthesist 10, 223-6 (1969)

10. THOMAS, K., HOFMANN, F., STRITZKE, R.

Ein Beitrag zur Problematik der genetisch deter-
minierten Cholinesterasetypen im Serum.

Dtsche. Gesundheitswoche 25, 1785-8 (1970)

11. AHLEMEYER, H.-D.

Statistische Untersuchungen über verschiedene Nachweis-
methoden der Serumcholinesteraseaktivität.

(spektrometrische Methode nach Kalow; Papierstreifentests;
Acholtest, Mercktest; Suchtest der atyp. SChE-Variante
nach Swift und La Du)

Diss. int.

12. DOENICKE, A. und ALTLAND, K.
Pseudocholinesterasen
Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1967
13. SACHS, L.
Statistische Methoden
Ein Soforthelfer
Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1970
14. PILZ, W.
Die Cholinesterasen des menschlichen Serums
unter besonderer Berücksichtigung neuester Ergebnisse
Zschr. klin. Chemie 5, 1 (1967)
15. GÜRTNER, TH., KREUTZBERG, G., DOENICKE, A.
Comparative studies on cholinesterase activity
in serum and liver cells
Acta Anaesthesiologica Scandinavia 7, 69-82 (1963)
16. HAUPT, H., HEIDE, K., ZWISLER, O. und SCHWICK, H.G.
Isolierung und physikalisch-chemische Charakteri-
sierung der Cholinesterase aus Humanserum.
Blut, 14, 65 (1966)
17. DOENICKE, A., KRUMEY, I., KUGLER, J., KLEMPA, J.
Experimental studies of the breakdown of
Epontol: Determination of Propanidid in human serum
Brit. J. Anaesth. 40, 415 (1966)

18. KURZ, H.

Einfluß der Proteinbindung auf die Verteilung von
Arzneimitteln nach schneller und langsamer Injektion.
Naunyn - Schmiedebergs Archiv f. exp. Pharm. 263, 233
(1969)

19. REMMER, H. und MERKER, J.H.

Vermehrte Bildung von endoplasmatischem Retikulum
in der Leberzelle unter der Wirkung von Arzneimitteln
Naunyn - Schmiedebergs Archiv f. exp. Path. u. Pharm.
245, 76 (1963)

20. REMMER, H., SIEGERT, M. und MERKER, H.J.

Die Aktivierung des Arzneimittelabbaus durch Pharmaka
Naunyn - Schmiedebergs Archiv f. exp. Path. u. Pharm.
241, 549 (1961)

21. WERLE, E. und STÜTTGEN, G.

Zur Kenntnis der Cholinesterase des Blutserums
Klin. Wschr. 21, 821 (1942)

22. WERLE, E. und JOOS, A.

Einfluß von Histamin und Bridal auf die Aktivität der
Serum-Erythrozyten- und Nerven-Cholinesterase
Ärztl. Forschung 3, 61 (1949)

23. DOENICKE, A. und LORENZ, W.
Histaminfreisetzung und anaphylaktische Reaktionen
bei i.v. Narkosen
Biochemische und klinische Aspekte
Der Anaesthesist (Nov. 1970)
24. LORENZ, W., DOENICKE, A., HALBACH, S., KRUMEY, I.,
WERLE, E.
Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei
Narkosen mit Propanidid (Eptontol^R)
Klin. Wochensch. 47, 154 (1969)
25. LORENZ, W., DOENICKE, A., FEIFEL, G., MESSMER, K.,
MEIER, R., BENNESCH, L., BARTH, H., KUSCHE, J.,
HUTZEL, M., WERLE, E.
Histamin Release in Man by Propanidid (Eptontol^R),
Gelatine (Haemaccel^R), Histalog, Pentagastrin und Insulin
Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharm. 266, 396 (1970)
26. FELIX, W. und MATTES, P.
Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Histamin
Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharm.
251, 179 (1965)
27. FELIX, W. und MATTES, P.
Kreislauffeffekte durch Reizung chemosensibler Struk-
turen im Bereich der Aorta descendens
Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharm.
255, 45 (1966)

28. MATTES, P. und FELIX, W.

Die Bedeutung der thorakalen Gefäße für die Blutdrucksenkung durch Histamin

Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharm.
253, 73 (1966)

29. SCHOLTAN, W. und LIE, S.Y.

Kolloid-chemische Eigenschaften eines neuen Kurz-
narkotikums

Arzneimittelforschung 16, 679 (1966)

30. KEEN, P.

Effect of binding to plasma proteins on the distribution,
activity and elimination of drugs

in: Handbook of Experimental Pharmacology XXVIII

Concepts in Biochemical Pharmacology Part 1

31. DROST, R., MANZ, R., FÖRSTER, C.

Wirkungseintritt von Propanidid und Methohexital-Na-
Narkosen bei arteriellen Druckunterschieden

Anaesthesist 19, 457 (1970)

32. DOENICKE, A., SCHMIDINGER, ST. und KRUMEY, I.

Suxamethonium and Serum Cholinesterase.

Comparative studies in vitro and in vivo on the
Catabolism of Suxamethonium.

Brit. J. Anaesth. (1968) 40, 834

33. KALOW, W. und GENEST, K.

A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of dibucain numbers. Canad. J. Biochem. Physiol. 35, 339 (1957)

34. KALOW, W. und LINDSAY, H.A.

A comparison of optical and manometric methods for the assay of human serum cholinesterase. Canad. J. Biochem. Physiol. 33, 568 (1955)

35. PÜTTER, J.

Über den fermentativen Abbau des Propanidid
Anaesthesiologie u. Wiederbelebung
Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1965

36. BREUER, H., SCHÖNFELDER, M. und SCHREIBER, H.W.

Über die Wirkung eines Blutextraktes auf die Atmung
menschlicher Leberschnitte und die Aktivität der
Serumcholinesterase bei Leberkrankheiten.
Klin. Wschr. 39, 1189 (1961)

37. PIETSCHMANN, H.

Unterschiede der Aktivitäten der Serumcholinesterase
und Serum-Glutaminsäure - Oxalessigsäure - Transaminase
bei Erkrankung der Leber
Wien: Ztschr. f. inn. Med. 41, 409 (1960)

Tab. 2

t (min) Vp	Propanidid - Konzentration im Serum nach 5 mg/kg KG E p o n t o l injiziert in 60 sec								
	1	3	6	10	15	20	30	50	120
1. Vi.	19,6	10,7	8,9	5,9	.	2,6	3,7	5,2	3,3
2. Bu.	16,6	9,2	5,9	4,0	2,2	0,8	1,5	1,5	-
3. Sp.	18,5	11,1	8,1	7,4	6,6	6,2	5,9	5,5	4,4
4. Fi.	19,6	10,7	10,0	5,5	6,6	5,5	4,8	2,6	2,6
5. Br.	13,3	7,0	5,9	2,6	2,2	1,5	1,1	0,4	-
6. Gg.	8,5	8,1	8,5	8,1	8,1	8,1	5,5	5,5	4,4
$\bar{x}$	16,0	9,5	7,9	5,6	5,1	4,1	3,7	3,4	2,4
$\sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n}} = s$	4,41	1,70	1,68	2,06	2,75	2,91	2,04	2,24	2,01
$\sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n(n-1)}} = s_{\bar{x}}$	1,79	0,68	0,68	0,87	1,23	1,19	0,83	0,92	0,82
min	10/20	10/15	15/20						
Signifikanz	(p < 0,40)								

Tab. 3

t (min) Vp	Propanidid - Konzentration im Serum nach 5 mg/kg KG E pontol injiziert in 100 sec								
	1	3	6	10	15	20	30	60	120
1. Kr.	10,8	6,6	7,7	6,2	4,8	1,5	2,2	1,2	.
2. Ma.	11,8	14,0	11,4	9,2	9,2	8,9	5,6	4,8	6,6
3. Na.	.	10,8	7,8	10,1	6,2	4,8	4,0	2,6	4,8
4. Ax.	18,1	9,6	13,0	11,8	8,5	7,4	6,2	4,0	2,6
5. La.	19,2	10,8	11,4	9,2	8,1	7,0	5,9	4,0	4,4
6. Kl.	16,3	8,8	9,6	.	6,6	5,6	7,0	1,1	4,0
7. Gr.	20,3	11,1	8,1	5,9	4,4	4,4	3,7	3,7	3,0
8. Be.	24,4	12,6	5,9	7,4	4,4	4,4	3,7	3,7	3,0
$\bar{x}$	17,3	10,5	9,4	8,6	6,5	5,5	5,0	3,3	4,2
$\sqrt{\sum \frac{(x - \bar{x})^2}{n}} = s$	4,78	2,30	2,41	2,21	1,93	2,57	1,58	3,32	1,34
$\sqrt{\sum \frac{(x - \bar{x})^2}{n(n-1)}} = s_x$	1,81	0,80	0,85	0,83	0,68	0,80	0,55	0,55	0,50
min	6/10	6/15	10/15		30/60	30/120	60/120		
Signifikanz		$p < 0,02$			$p < 0,05$				

Tab. 4

$t \text{ (min)}$ V_p	SChE - Aktivität in % des Leerwerts nach 5 mg/kg KG E p o n t o l injiziert in 10 sec									
	0	1	3	6	10	15	20	30	60	120
1. Vi.	100,0	89,7	100,0	97,1	88,4	94,1	80,9	89,7	100,0	107,2
2. Bu.	100,0	102,9	91,4	97,2	90,4	95,2	86,6	95,2	95,2	96,2
3. Sp.	100,0	92,1	.	97,7	105,8	96,7	80,7	87,6	89,8	97,8
4. Du.	100,0	89,3	92,2	94,2	91,2	89,3	82,6	89,3	88,3	96,1
5. Br.	100,0	92,4	94,1	88,2	94,1	90,7	94,8	94,8	94,8	102,5
6. Sche.	100,0	80,4	94,6	88,3	89,3	92,2	93,4	89,3	93,4	103,8
$\bar{x}$	100,0	91,1	94,5	93,8	93,2	93,0	86,5	90,9	93,6	100,6
$\sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n}} = s$	-	7,28	3,36	4,54	6,47	2,93	6,27	3,30	4,27	4,57
$\sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n(n-1)}} = s_x$	-	2,12	1,51	1,82	2,59	1,15	2,56	1,30	1,71	1,87
Signifikanz	$p < 0,02$			$p < 0,05$			$p < 0,02$			
	$A \neq E$	$A \neq H$	$A \neq T_1$	$A \neq T_2$	$T_1 \neq H$	$H \neq T_2$	$H \neq E$	$T_1 \neq T_2$	$T_1 \neq E$	$T_2 \neq E$
min	0/120	0/3	0/1	0/20	1/3	3/20	3/120	1/20	1/120	20/120
Signifikanz		$p < 0,005$	$p < 0,02$	$p < 0,001$		$p < 0,05$			$p < 0,025$	$p < 0,005$

Tab. 5

t (min) Vp	SChE - Aktivität in % des Leerwerts nach 5 mg/kg KG E p o n t o l injiziert in 60 sec									
	0	1	3	6	10	15	20	30	50	120
1. Vi.	100,0	86,9	91,8	82,0	86,9	100,0	90,3	91,8	83,6	104,9
2. Bu.	100,0	85,2	86,2	84,2	85,2	90,2	88,2	88,2	97,4	114,5
3. Sp.	100,0	86,5	96,6	106,9	100,0	88,8	94,4	97,7	98,8	111,2
4. Fi.	100,0	87,7	85,0	112,4	98,7	93,2	109,5	91,8	87,7	104,0
5. Br.	100,0	94,6	94,6	105,4	97,4	100,0	93,7	106,2	97,4	114,5
6. G6.	100,0	95,9	98,0	86,6	94,8	96,9	93,8	92,8	96,9	106,2
$\bar{x}$	100,0	89,5	92,0	96,3	93,8	94,8	94,9	94,7	92,4	106,7
$\sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n}} = s$	-	4,72	5,48	13,41	6,35	4,86	7,56	6,38	6,23	5,46
$\sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n(n-1)}} = s \cdot x$	-	1,87	2,21	5,45	2,57	1,98	3,31	2,60	2,52	2,28
Signifikanz	$p < 0,001$								$p < 0,005$	
	A $\neq$ E	A $\neq$ H	A $\neq$ T ₁	A $\neq$ T ₂	T ₁ $\neq$ H	H $\neq$ T ₂	H $\neq$ E	T ₁ $\neq$ T ₂	T ₁ $\neq$ E	T ₂ $\neq$ E
min	0/120	0/6	0/1	0/50	1/6	6/50	6/120	1/50	1/120	50/120
Signifikanz	$p < 0,02$		$p < 0,001$	$p < 0,02$					$p < 0,001$	$p < 0,005$

Tab. 6

$t \text{ (min)}$ V_p	SChE - Aktivität in % des Leerwerts nach 5 mg/kg KG E pontol injiziert in 100 sec									
	0	1	3	6	10	15	20	30	60	120
1. Kr.	100,0	82,4	81,6	87,7	93,9	93,0	89,4	88,6	82,4	95,6
2. Ma.	100,0	88,0	91,8	91,8	94,0	97,8	91,8	98,5	89,5	92,5
3. Na.	100,0	.	.	90,2	90,2	87,7	93,7	93,7	101,1	116,0
4. Ax.	100,0	88,3	94,2	94,2	97,6	83,0	92,9	82,4	88,3	96,5
5. La.	100,0	91,1	92,5	91,1	89,5	91,1	91,8	88,7	88,2	101,0
6. Kl.	100,0	94,8	96,9	100,0	.	93,7	96,9	93,7	97,8	108,5
7. Gr.	100,0	89,7	87,4	95,4	92,0	87,4	87,4	90,9	93,0	101,0
8. Be.	100,0	95,0	101,0	92,0	99,0	95,0	88,9	87,4	95,4	101,0
$\bar{x}$	100,0	89,9	92,2	92,8	93,7	91,2	91,6	90,5	91,9	101,5
$\sum \frac{(x - \bar{x})^2}{n} = s$	-	4,35	6,31	3,73	3,65	4,71	3,02	5,03	6,08	7,60
$\sum \frac{(x - \bar{x})^2}{n(n-1)} = s_{\bar{x}}$	-	2,12	1,51	1,82	2,59	1,15	1,56	1,30	1,71	1,87
Signifikanz	$p < 0,001$								$p < 0,02$	
	A $\neq$ E	A $\neq$ H	A $\neq$ T ₁	A $\neq$ T ₂	T ₁ $\neq$ H	H $\neq$ T ₂	H $\neq$ E	T ₁ $\neq$ T ₂	T ₁ $\neq$ E	T ₂ $\neq$ E
min	0/120	0/10	0/1	0/30	1/10	10/30	10/120	1/30	1/120	30/120
Signifikanz		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$			$p < 0,05$		$p < 0,005$	$p < 0,005$

Abb. 2 Propandid - Konzentration im Serum
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l inj. in 10 sec

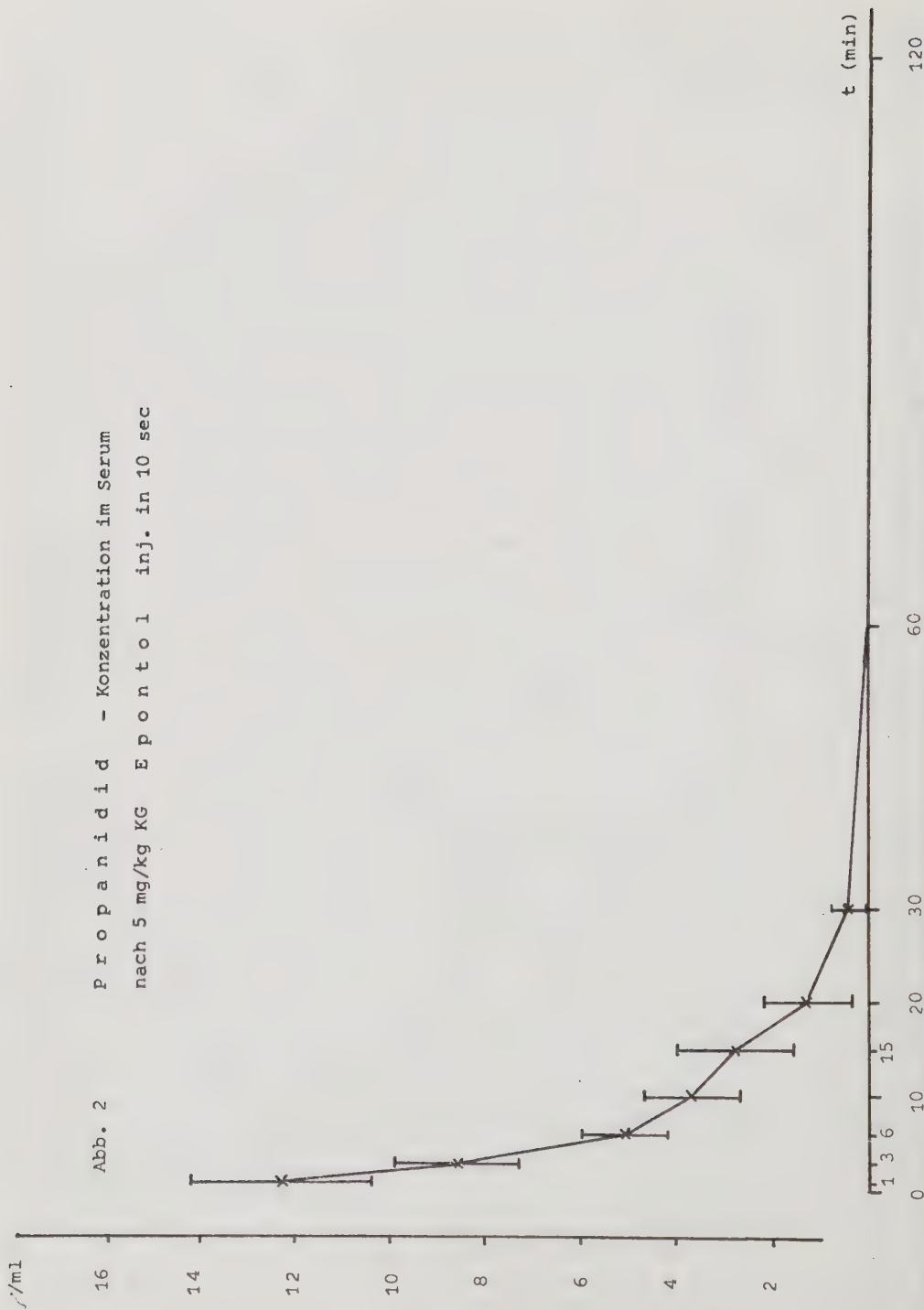


Abb. 3 Propandid - Konzentration im Serum
nach 5 mg/kg KG Epontol inj. in 60 sec

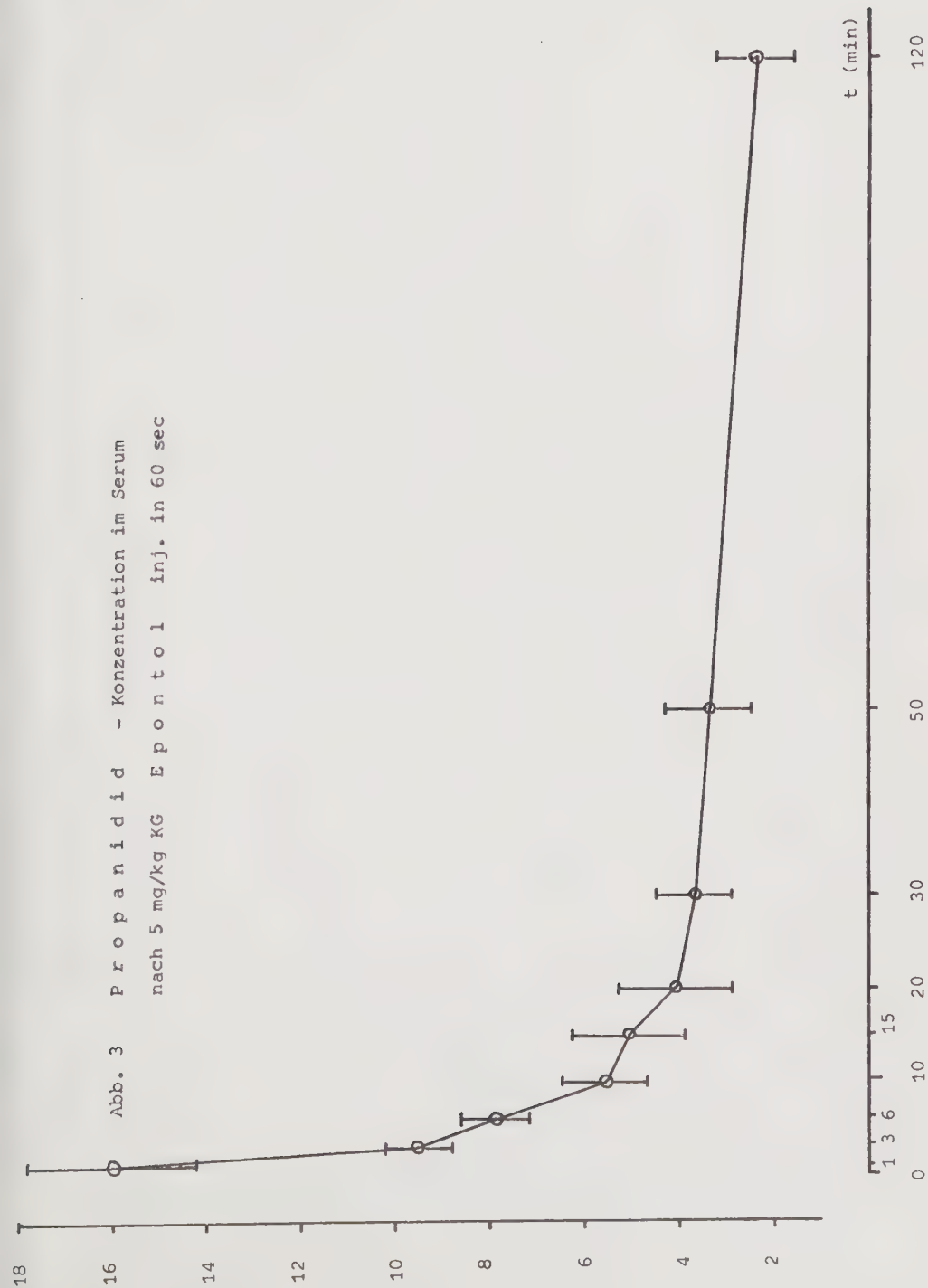


Abb. 4 Propandid - Konzentration im Serum
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l inj. in 100 sec

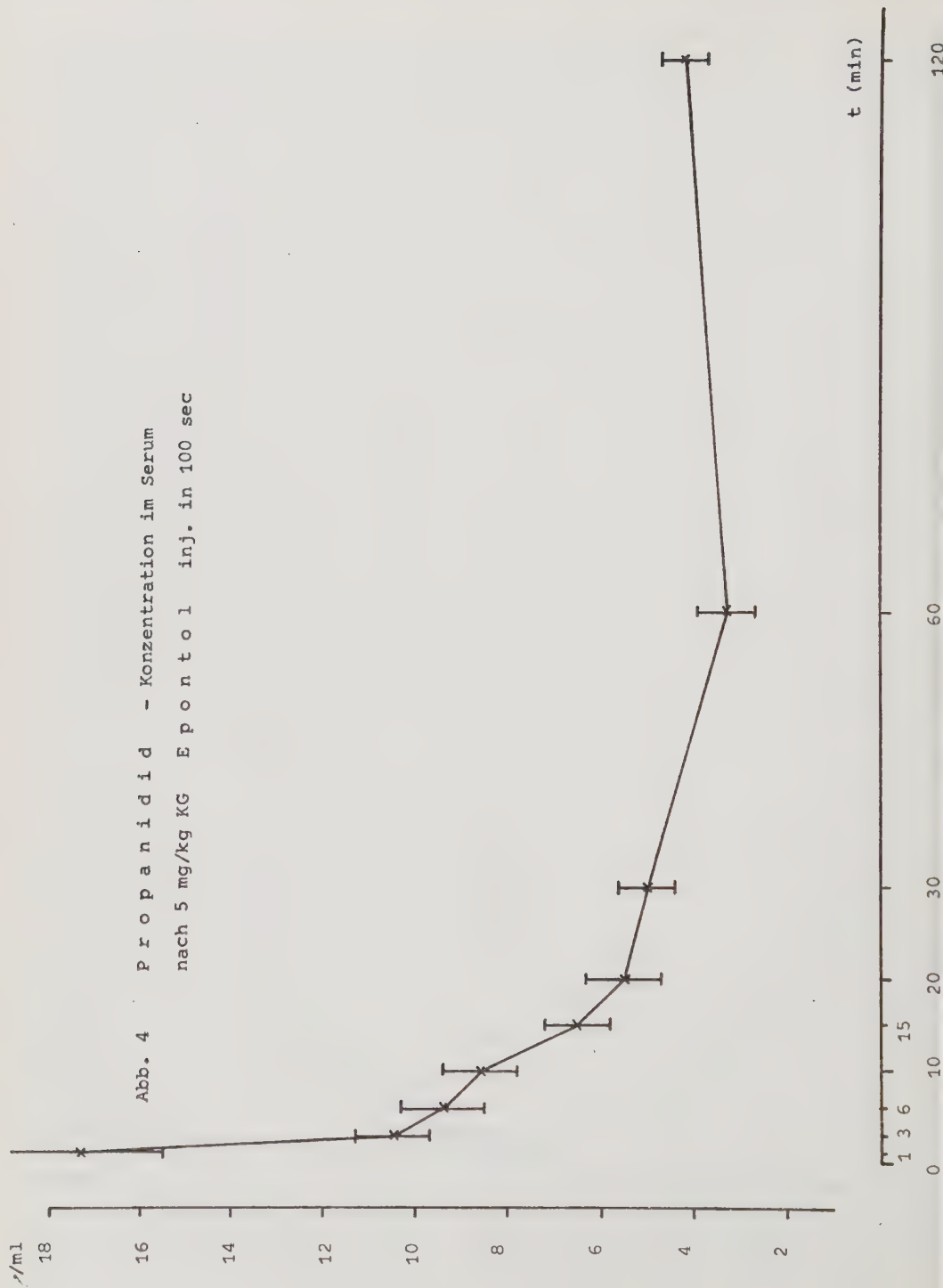


Abb. 5

SChE - Aktivität in % des Leerwerts
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l i n j. in 10 sec

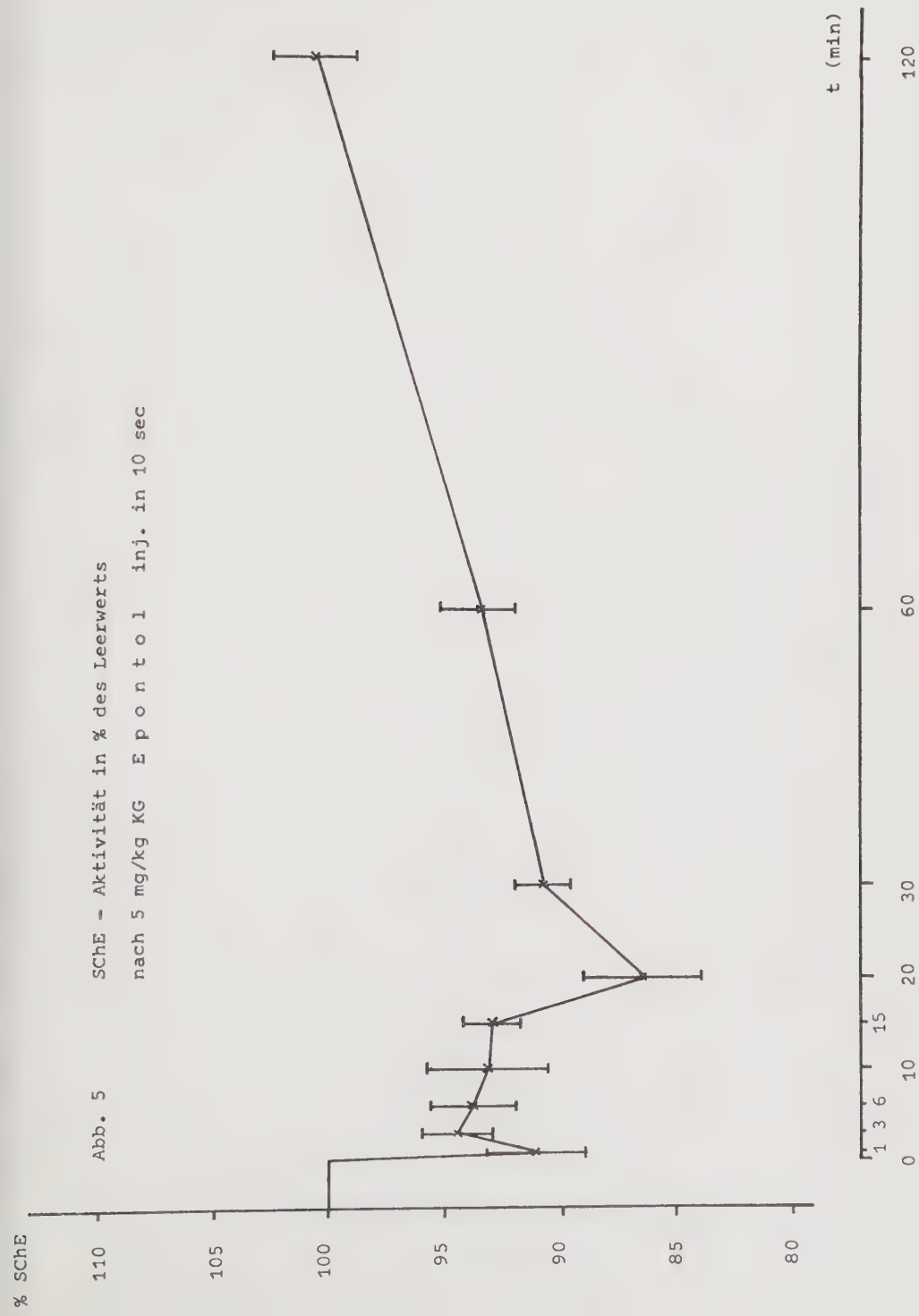
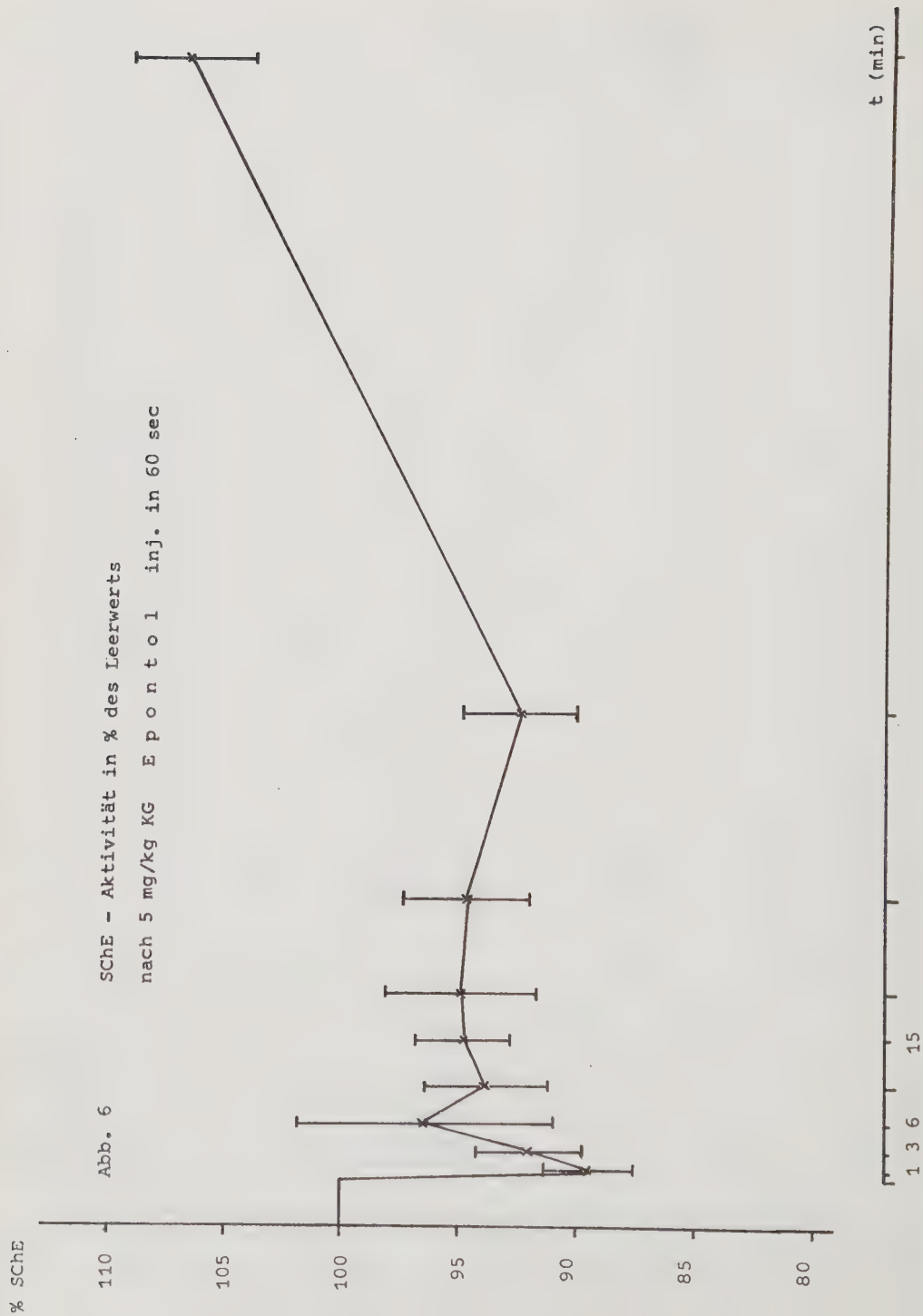


Abb. 6

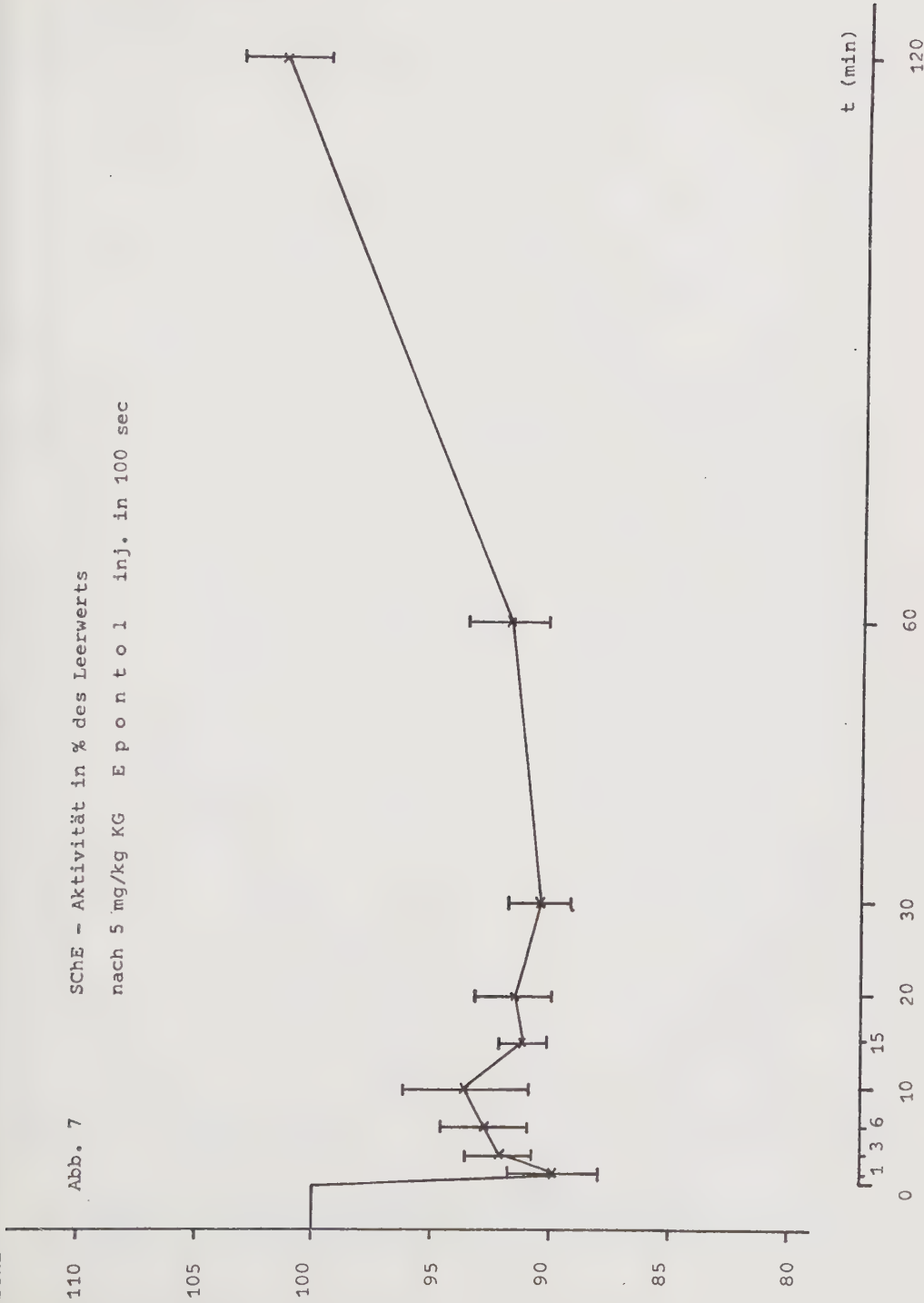
SChE - Aktivität in % des Leerwerts
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l inj. in 60 sec



% SchE

Abb. 7

SChE - Aktivität in % des Leerwerts
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l i n j. in 100 sec



ρ' /ml

Abb. 8

Propandid - Konzentration im Serum
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l inj. in 10 sec

Mittelwertskurve von 6 Vp
Vp mit allerg. Reaktion
Vp mit hyperlipäm. Serum

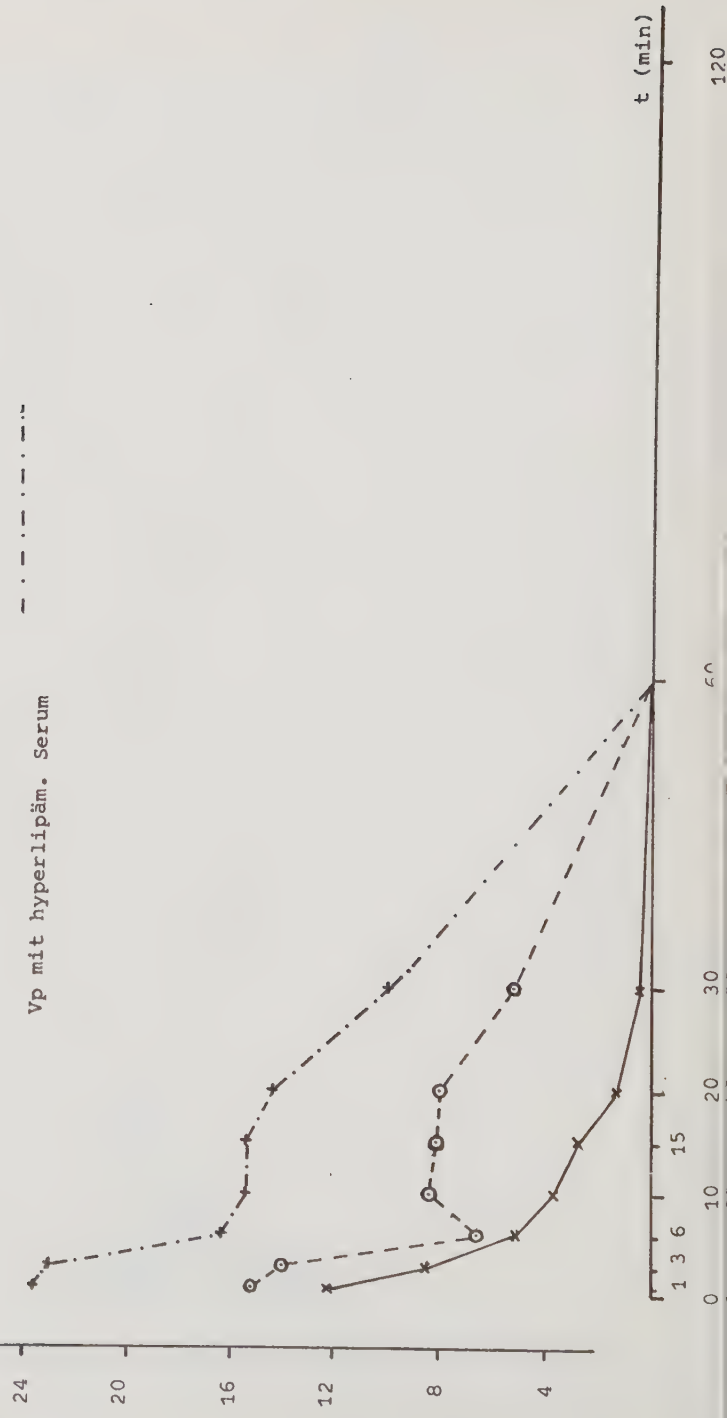


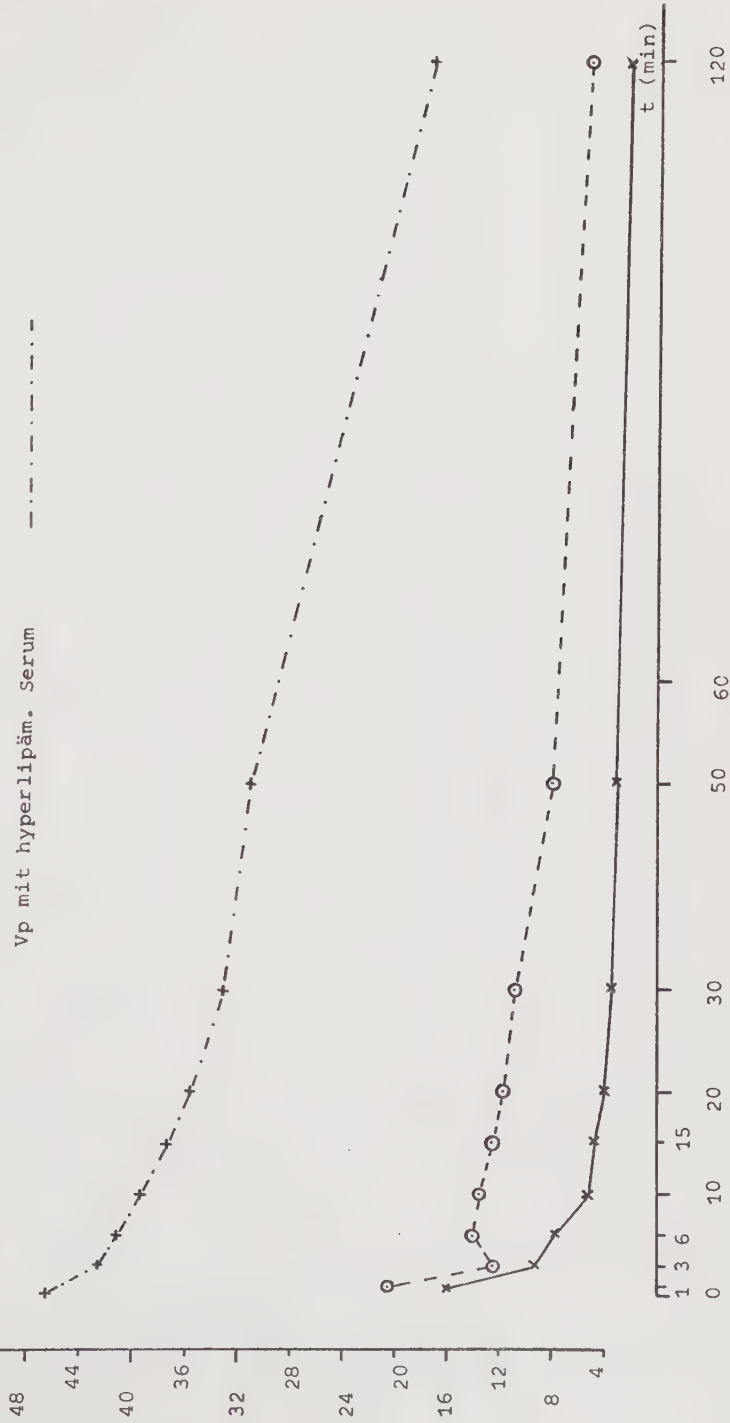
Abb. 9

Propandid - Konzentration im Serum
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l i n j . in 60 sec

Mittelwertskurve von 6 Vp

Vp mit allerg. Reaktion

Vp mit hyperlipäm. Serum



% SChE

Abb. 10

SChE - Aktivität in % des Leerwerts
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l i n j. in 10 sec

— Mittelwertskurve von 6 Vp

- - - Vp mit allerg. Reaktion



t (min)

120

60

30

15

10

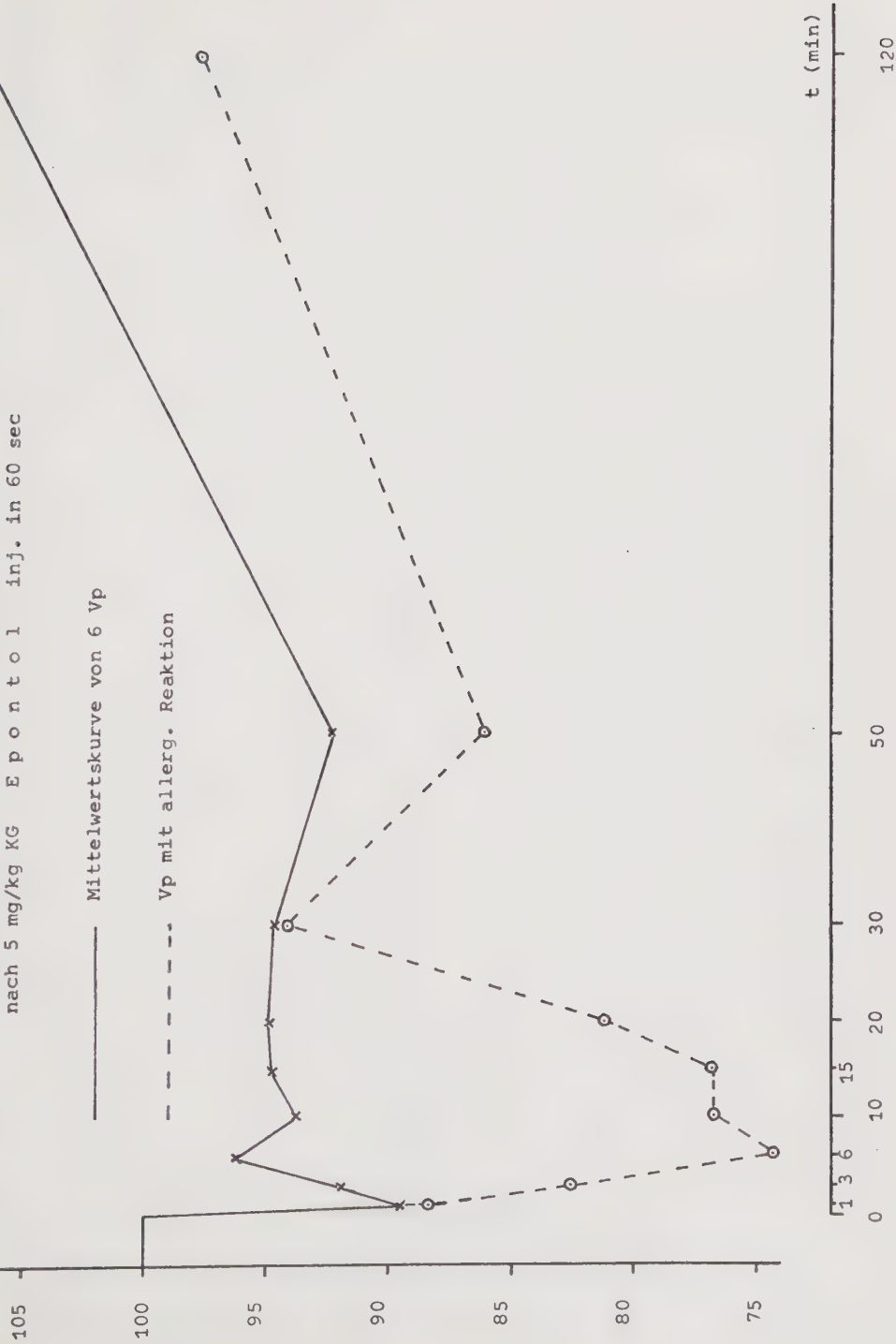
6

3

0

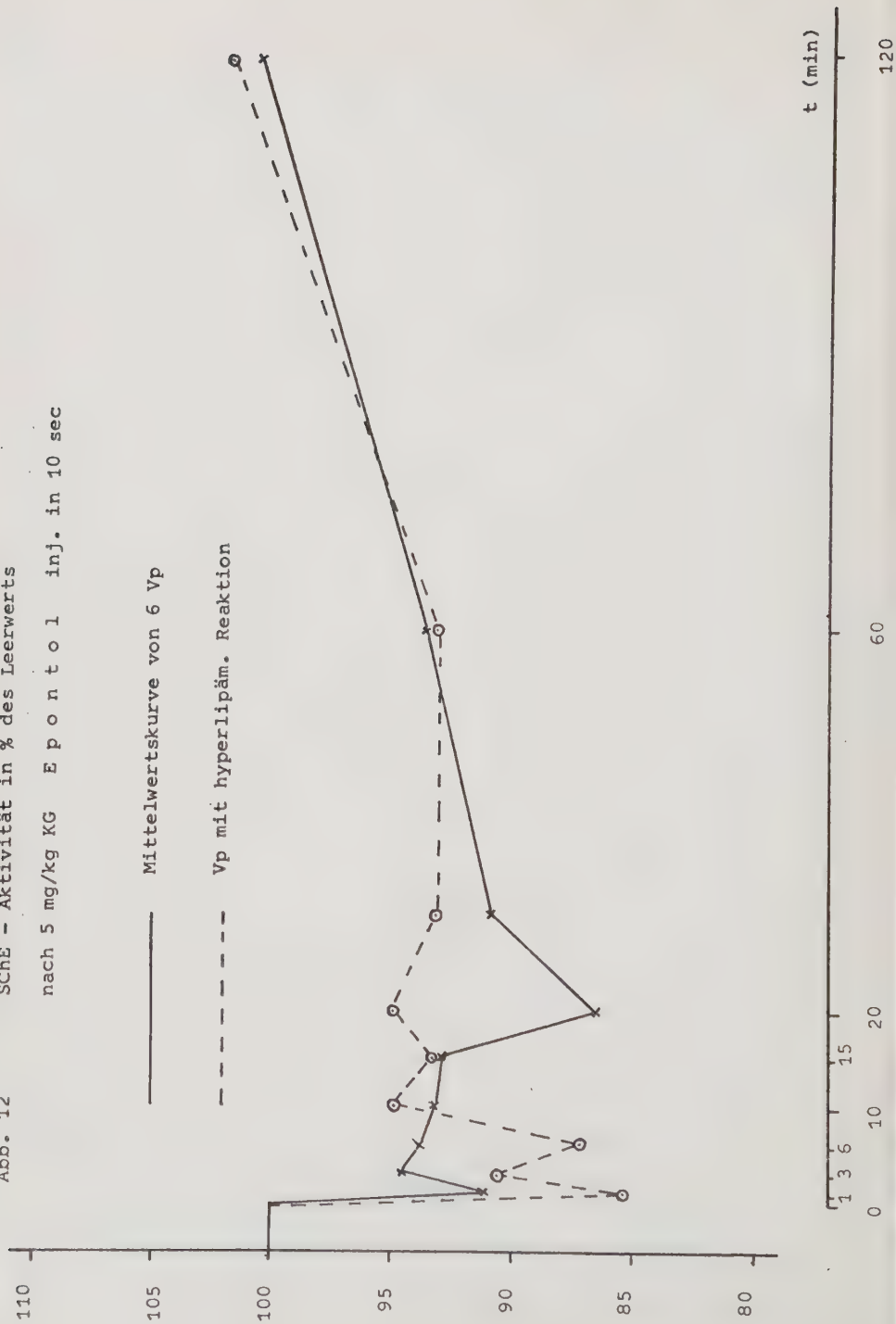
— Mittelwertskurve von 6 Vp

- - - - - Vp mit allerg. Reaktion



% SchE

Abb. 12 SchE - Aktivität in % des Leerwerts
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l inj. in 10 sec



% SchE

Abb. 13

SChE - Aktivität in % des Leerwerts
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l i n j . i n 60 sec

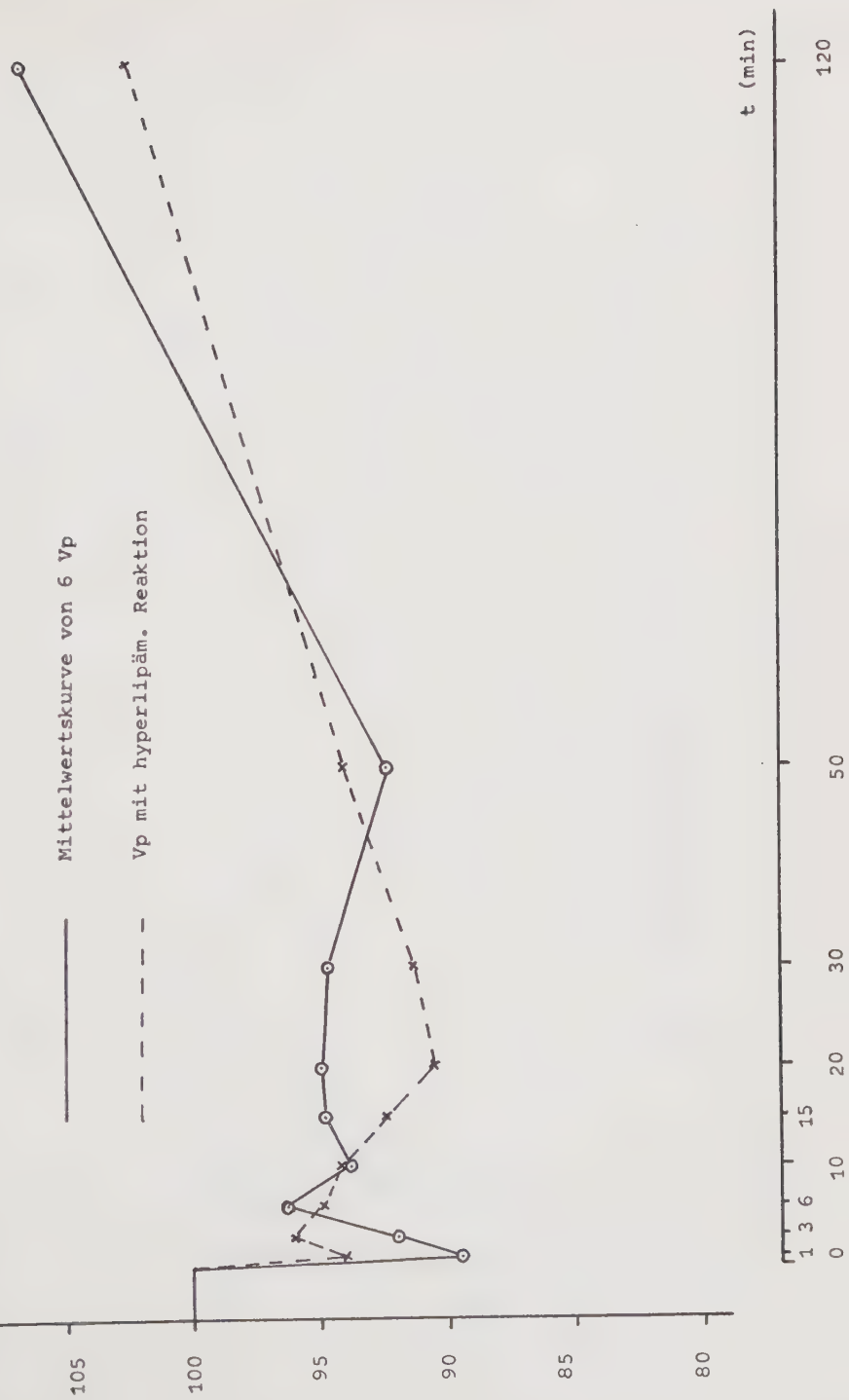


Abb. 15 Propandid - Konzentration im Serum
und
SChE - Aktivität in % des Leerwerts
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l i n j . i n 10 sec

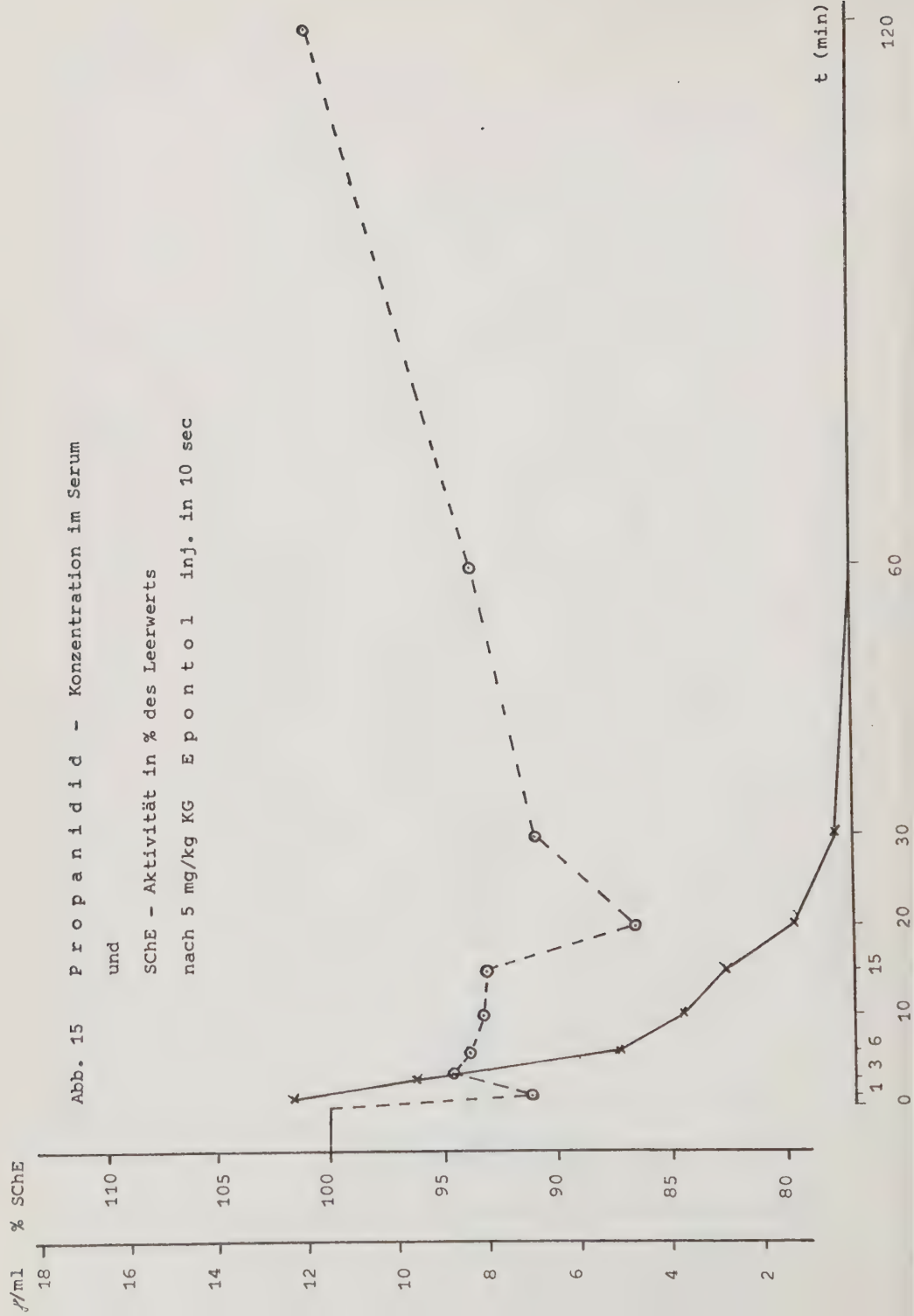
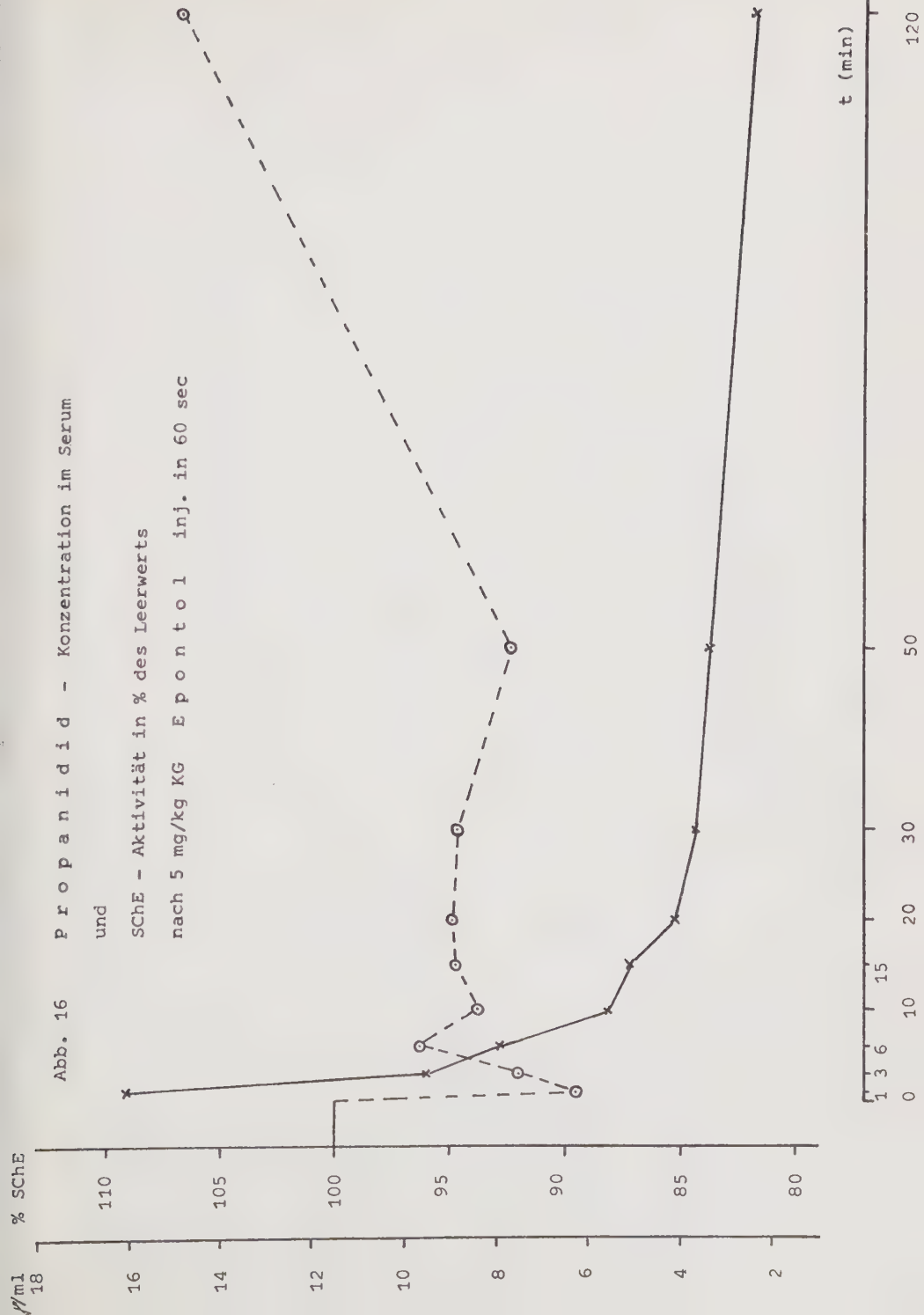


Abb. 16

Propandid - Konzentration im Serum
und

SChE - Aktivität in % des Leerwerts

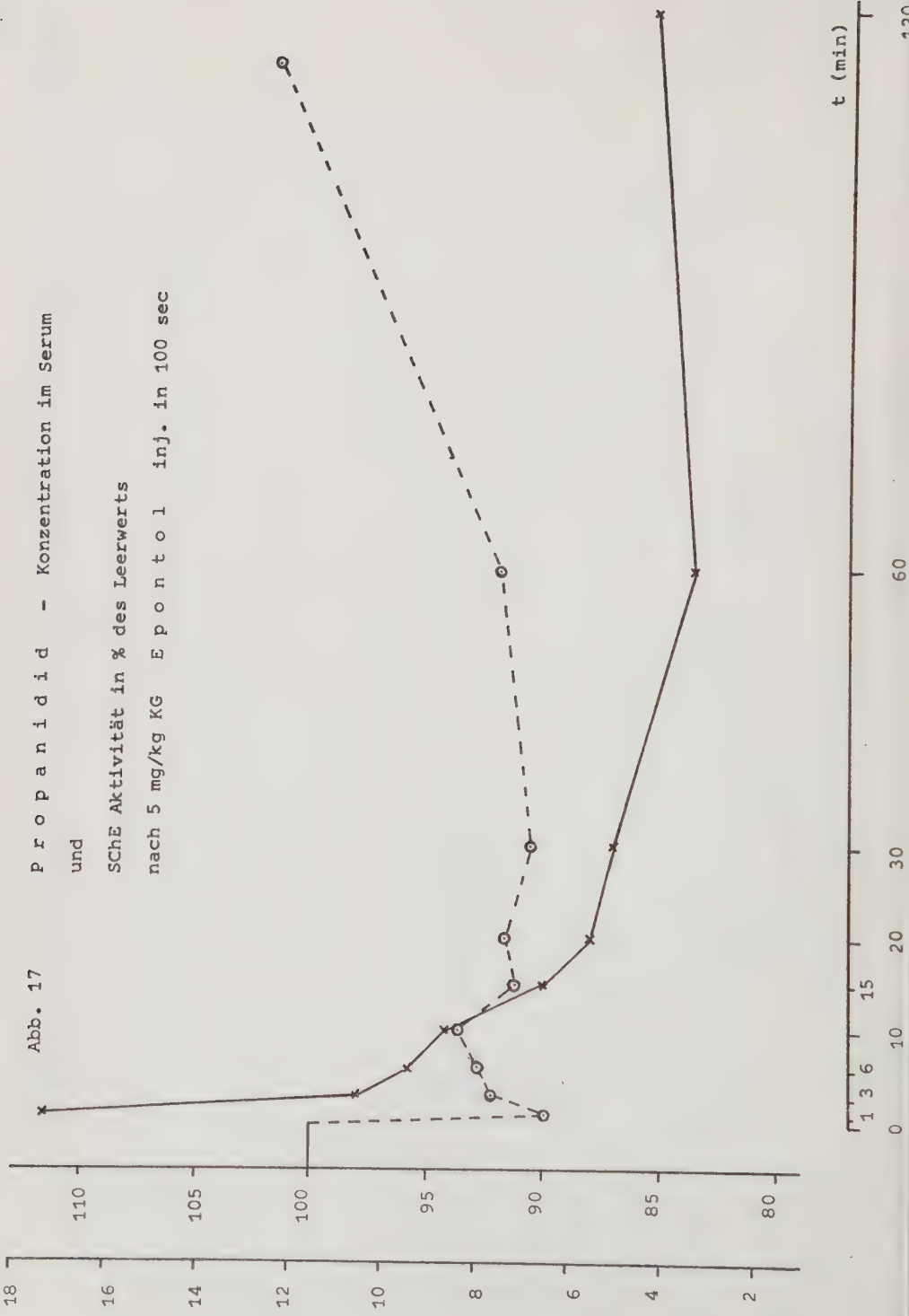
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l inj. in 60 sec



$\mu\text{g/ml. \% SChE}$

Abb. 17

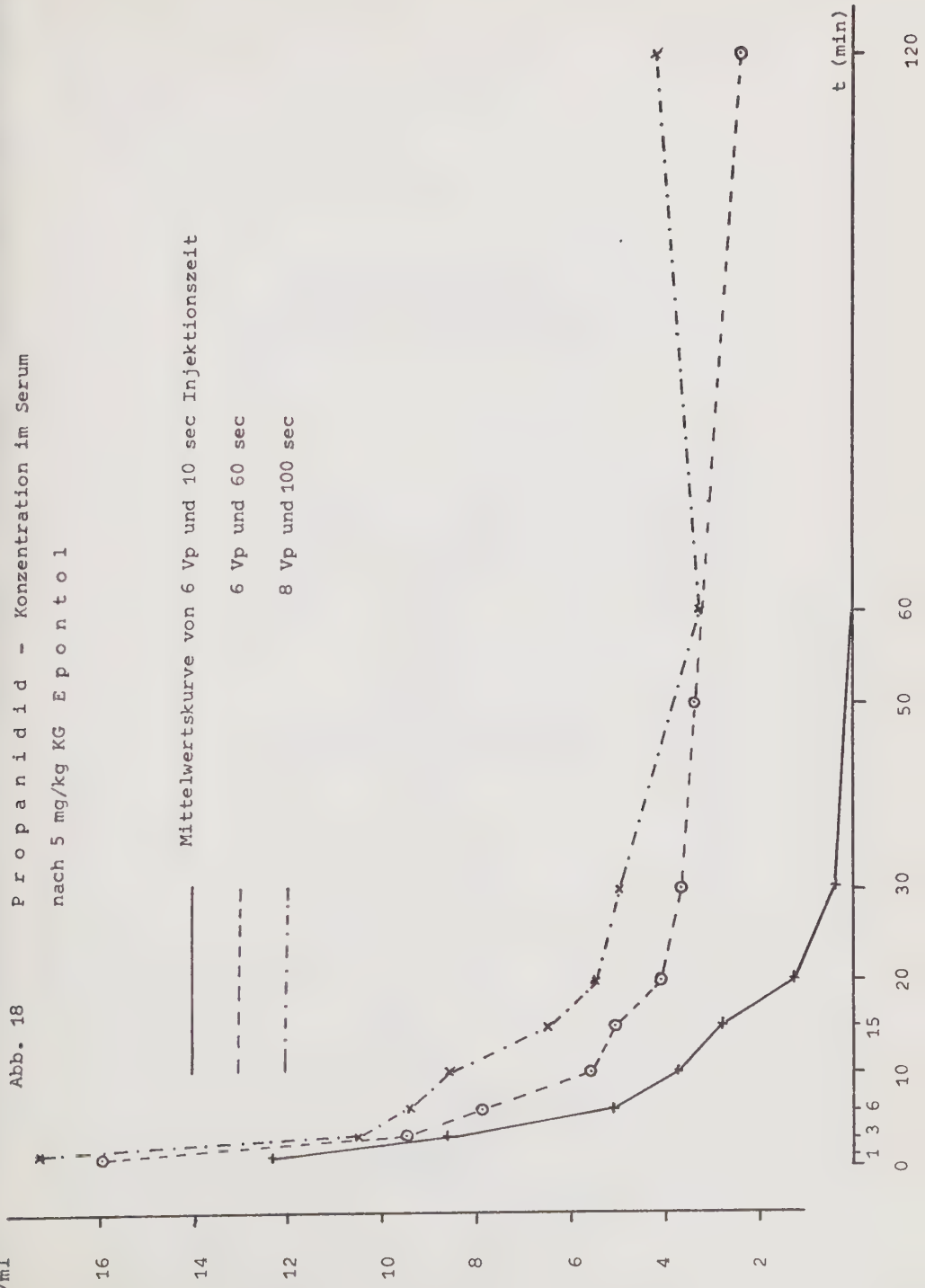
Propandid - Konzentration im Serum
und
SChE Aktivität in % des Leerwerts
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l i n j . i n 100 sec



μ/ml

Abb. 18 Propandid - Konzentration im Serum
nach 5 mg/kg KG E p o n t o l

Mittelwertskurve von 6 Vp und 10 sec Injektionszeit
6 Vp und 60 sec
8 Vp und 100 sec



% SChE

Abb. 19

SChE - Aktivität in % des Leerwerts

110

nach 5 mg/kg KG E p o n t o l

105

—

Mittelwertskurve von 6 Vp und 10 sec Injektionszeit

100

- - -

6 Vp und 60 sec

95

- . - . -

8 Vp und 100 sec

90

85

80

t (min)

120

60

30

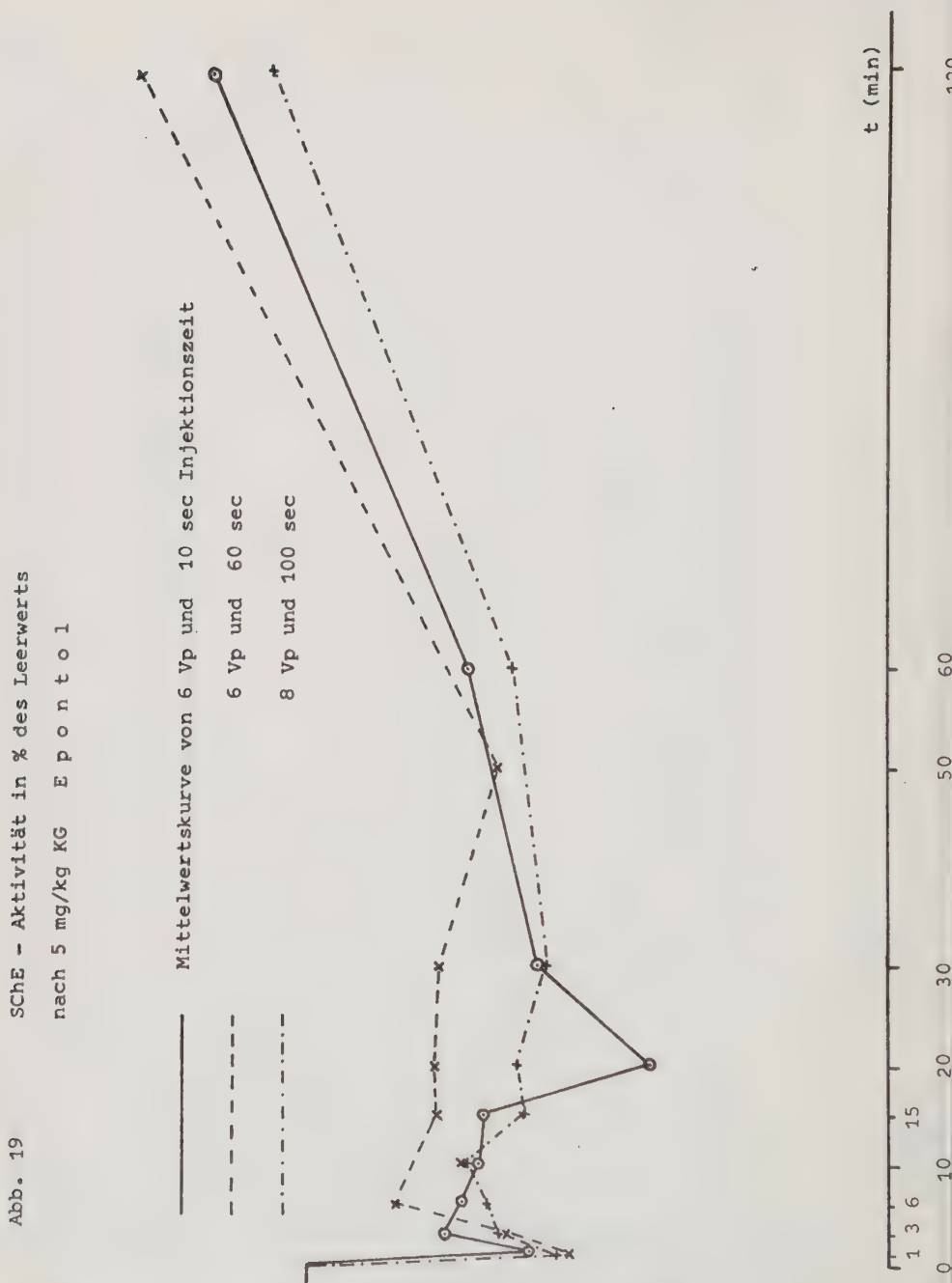
15

10

6

3

0



Besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. Doenicke

für die Überlassung des Themas und die
stets hilfreiche Unterstützung bei der
Bearbeitung

Fräulein Bececny

für die wertvolle und freundliche Hilfe
bei der Durchführung der experimentellen
Messungen

Herrn Prof. Dr. med. Holle

für die Übernahme des Korreferats

LEBENS LAUF

Am 3. 6. 1947 wurde ich, Karl Schmidinger, als Sohn des Verwaltungsangestellten Josef Schmidinger und seiner Frau Maria, geb. Wintermeier, in Neumarkt/St. Veit/Obb. geboren.

1953 - 1958	Volksschule in Rosenheim
1958 - 1967	Humanist. Gymnasium in Rosenheim
1967	Reifeprüfung
1965 - 1970	Freiwilliger Sanitätshelfer beim DRK
1967 - 1973	Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München
1968	Vorphysikum
1970	Physikum
1973	Staatsexamen

